Die Erythrocytenlebensdauer bei hämatologischen Systemerkrankungen einschließlich experimenteller Untersuchungen zur angewandten Radiochrom-Methode

---

von

Ekkefried Krönert

aus Dippoldiswalde/Sa.

1964

40 05 W 64

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0025

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. N. H e n n i n g

Die Erythrocytenlebensdauer bei hämatologischen Systemerkrankungen einschließlich experimenteller Untersuchungen zur angewandten Radiochrom-Methode.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Vorgelegt von

Ekkefried K r ö n e r t

aus Dippoldiswalde/Sa.

Dekan: Prof. Dr. G. T h e i s s i n g

Referent: Prof. Dr. N. H e n n i n g

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1964

Einleitung

Um innerhalb einer endlichen Population die Lebensdauer eines Elements bestimmen zu können, ist seine Markierung mit einem Merkmal notwendig, das es aus der Population heraushebt und der Beobachtung zugänglich macht. Eine andere Möglichkeit der Lebensdauerbestimmung besteht in Bilanzversuchen. Eine weitere darin, daß ein repräsentativer Querschnitt der Population mit einem künstlichen Merkmal versehen wird, das die Elemente des Querschnitts von denen der Restpopulation unterscheidet. Durch Bestimmung der Abnahme der Merkmalshäufigkeit in der Population läßt sich auf die durchschnittliche Lebensdauer eines Elements des Querschnitts schließen, die auch repräsentativ für die gesamte Population ist.

Die 1950 von Gray und Sterling angegebene Methode der Erythrocytenmarkierung mit Radiochrom zur Bestimmung des Blutvolumens erwies sich wegen der relativ stabilen Bindung des Chromations an die Erythrocyten auf Grund späterer Versuche als geeignet, über längere Zeitspannen hin das Verhalten der Radioaktivität im peripheren Blut zu beobachten, aus ihrem Abfall Aussagen über die Eliminierung der markierten Zellen aus dem strömenden Blut zu treffen und so indirekt auf die Lebensspanne der markierten Erythrocyten zu schließen.

Ältere Methoden, die schon vor Einführung der Radioisotopentechnik zur Bestimmung der Erythrocytenlebenszeit

angewendet wurden, beruhen auf der quantitativen Bestimmung der Erythrocyten- bzw. Hämoglobinabbauprodukte (Brugsch und Retzlaff; Eppinger, Heilmeyer und Oetzel) oder auf der direkten Beobachtung der zahlenmäßigen Abnahme von transfundierten, sich serologisch andersartig verhaltenden Fremderythrocyten in einem Empfängerorganismus (Differentialagglutination nach Ashby; Dacie und Mollison; Schlegel, Böttner u.a.).

Nachdem Georg v. Hevesy den Wert radioaktiver Spurensubstanzen für biologische und medizinische Untersuchungen herausgestellt hatte, kam es in den folgenden Jahren durch die bedeutende Ausweitung der Herstellungstechnik von Radioisotopen zu einer immer größeren Anwendung dieser Substanzen auch in der experimentellen Hämatologie. Zahlreiche Arbeiten beschäftigten sich mit der Markierung der zellulären Elemente des Blutes mit Radioisotopen zur Bestimmung des Zellvolumens, der Zellebensdauer, des Ortes ihres Abbaues im Organismus und dem weiteren Schicksal ihrer Spaltprodukte.

Von den zahlreichen Substanzen, deren Eignung zur Markierung von Erythrocyten und zur Bestimmung deren Lebenszeit geprüft wurden, bewährte sich klinisch bisher nur das Chrom-51-Isotop. Alle anderen, genannt seien N^{15}-markiertes Glycin und Prolin, N^{15}-markierte Glutaminsäure, N^{15}-markiertes Leucin (Rittenberg, Shennin, 1946), die Eisenisotope Fe^{59} und Fe^{55} (Cruz, Hahn, Bale, 1941), das Kohlenstoffisotop C^{13}, das Phosphorisotop P^{32}, P^{32}-markiertes

DFP, J^{131}-markiertes p-Jodophenylhydroxylamin, zeigten viele Nachteile. Diese bestanden darin, daß

1. eine in vitro-Markierung nicht möglich war (Fe^{59}, Fe^{55}, N^{15}, C^{13}),
2. die Spurensubstanz nicht während der ganzen Lebenszeit einer Zelle fest anhaftet (P^{32}) oder nach Abbau der markierten Zellen frei wird und in andere Zellen reinkorporiert wird (Fe^{59}, Fe^{55}, N^{15}, C^{13}), so daß nur unter Zuhilfenahme größerer mathematischer Korrekturen befriedigende Ergebnisse gewonnen werden konnten,
3. ß-Strahler (P^{32}, C^{13}, C^{14}, N^{15}) eine in vivo-Messung am Patienten nicht zulassen und wegen der Eigenabsorption zum Teil nur relativ kleine Proben in vitro gemessen werden können,
4. die Halbwertzeiten der Substanzen nicht in der gleichen Größenordnung wie die mittlere Überlebenszeit der Erythrocyten liegen, extrem kurze Halbwertzeiten eine Beobachtung über längere Zeiträume unmöglich machen, extrem lange Halbwertzeiten (C^{14}) durch Reutilisation eine scheinbare Verlängerung der Zelllebensdauer bewirken, und die Gefahr einer biologischen Strahlenschädigung gegeben ist,
5. die zur Markierung notwendigen Konzentrationen toxische Nebenwirkungen zeigen (P^{32}-DFP).

Gray und Sterling nahmen zunächst an, daß die von ihnen angegebene Methode der Erythrocytenmarkierung mit Cr^{51}-Chromat nicht zur Bestimmung der Erythrocytenlebenszeit geeignet sei, weil die mit ihr gewonnenen Kurven der

Aktivitätsabnahme nicht linear sondern exponentiell verlaufen und die daraus errechnete durchschnittliche Erythrocytenlebensdauer nicht mit den Werten übereinstimmte, die von Ashby gewonnen wurden.

1953 konnten jedoch Ebaugh, Emerson und Ross und etwa gleichzeitig Necheless, Weinstein und Le Roy in ersten systematischen Untersuchungen zeigen, daß die Cr^{51}-Methode durchaus verbindliche Werte für die Erythrocytenlebensdauer zu liefern vermag, wenn man diese Daten nicht als Absolutwerte, sondern relativ betrachtet und einen für die Cr^{51}-Methode spezifischen Normalbereich der Erythrocytenlebenszeit bestimmt.

Die Chrom-Methodik wurde von vielen Arbeitskreisen standardisiert und ihre Aussagefähigkeit an einer Vielzahl von Fällen, besonders bei korpuskulären und serogenen hämolytischen Anämien nachgewiesen. Es erschien daher sinnvoll, mit ihrer Hilfe auch den Einfluß anderer Erkrankungen, die primär nicht die roten Blutkörperchen betreffen, aber eine Störung der Erythrocytenlebenszeit vermuten ließen, zu untersuchen.

Über Veränderungen der Erythrocytenlebenszeit bei hämatologischen Systemerkrankungen berichteten Nathan und Berlin; Withelaw, Evelyn, Solvonek und Tang; Desforges, Ross und Moloney; bei malignen Tumoren Greenfield, Godfrey und Price; Belcher; Ehrenstein; Wolf und Witte; Wolf, Witte und Kleyensteiber; bei Nieren- und Lebererkrankungen Wolf, Witte und Boychuk; bei cytostatischer Behandlung Wolf, Witte und Kleyensteiber.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß maligner hämatologischer Systemerkrankungen auf die Erythrocytenlebenszeit geprüft werden. Außerdem wird berichtet über Oberflächenaktivitätsmessungen über Leber und Milz, über die Ausscheidung des Chromisotops im Urin, über den Einfluß mechanischer und medikamentöser Faktoren auf die Chromelution, über eine Möglichkeit der Bestimmung der Elutionsrate und über das elektrophoretische Verhalten der Radioaktivität bei hämolysierten, markierten Erythrocyten.

Methodik und Ergebnisse

Physikalische Eigenschaften des Chrom-51-Isotops

Das Isotop wird für die Erythrocytenmarkierung in Form seiner sechswertigen Verbindung als Natriumchromat ($Na_2Cr^{51}O_4$) verwendet. Die vom Isotop emittierte und methodisch günstig meßbare Strahlung ist eine durch K-Einfang entstehende γ-Strahlung, die in 8 % der Kernumwandlungen entsteht. Ihre Energie beträgt o,32 MeV. Die Halbwertzeit des Isotops beträgt 27,5 Tage und liegt damit in der Größenordnung der mit der Cr^{51}-Methodik gemessenen "scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit".

Der Begriff der "scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit"

Dornhorst wies in einer theoretischen Studie auf Faktoren hin, die die Überlebenskurven isotopenmarkierter oder serologisch gekennzeichneter Erythrocyten beeinflussen und konnte zeigen, daß besonders die Kurvenendabschnitte von ihnen beeinflußt werden. Um einen Teil dieser Faktoren zu eliminieren, wurde für die Bestimmung der Erythrocytenlebenszeit der Begriff der "Erythrocytenhalblebenszeit" eingeführt. Darunter ist jene Zeit zu verstehen, nach der die Zellzahlen der transfundierten Zellen bzw. die Radioaktivität der Blutproben bei den Isotopenmarkierungsmethoden auf die Hälfte der Ausgangswerte abgesunken sind. In Analogie dazu und um die mit den verschiedenen Methoden gewonnenen Daten unterscheiden zu können, wurde von Necheless, Weinstein und Le Roy

für die Radiochrommethode mit ihrem meist exponentiellen Aktivitätsabfall der Begriff der "scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit" geprägt, der auch in der vorliegenden Arbeit verwendet werden soll.

Die durchschnittliche und als normal zu bezeichnende Erythrocytenlebensdauer, gemessen mit der Ashby-, C^{13}- und N^{15}-Methode beträgt 11o bis 12o Tage, die entsprechende "tatsächliche Erythrocytenhalblebenszeit" 55 bis 7o Tage. Die mit der Radiochrommethode gewonnenen Normalwerte der "scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit" betragen nach Wolf und Witte in Übereinstimmung mit anderen Autoren 27 bis 33 Tage.

Klinische Untersuchungen

Technik der Erythrocytenmarkierung

Den Probanden wurden 4o ml Venenblut in 1o ml ACD-Stabilisator entnommen. Ohne weitere Vorbehandlung wurden die Blutproben mit der Isotopendosis von 6o bis 8o Mikrocurie Natriumchromat ("Rachromate" Abbott) versetzt und im Wasserbad bei 37° C unter mechanischer Bewegung für 45 Minuten inkubiert.

Auf das von verschiedenen Autoren empfohlene Waschen der Erythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung nach abgeschlossener Chromierung zur Entfernung des nicht an die Erythrocyten gebundenen Chroms (bis 1o - 2o % der applizierten Menge Radiochrom - s.a. eigene Untersuchungen

im Abschnitt "Dialysierversuche") wurde von uns verzichtet. Dadurch konnte der häufig innerhalb der ersten Tage nach Reinfusion zu beobachtende vermehrte Aktivitätsabfall verhindert werden, der die Auswertung erheblich stört.

Aktivitätsmessung

24 Stunden nach Reinfusion des markierten Vollblutes erfolgte die erste Blutentnahme mittels einer heparinisierten Spritze. Weitere Entnahmen folgten anfangs jeden zweiten, später jeden dritten bis fünften Tag über einen Zeitraum von drei bis vier Wochen. Die entnommene Blutmenge betrug ca. 3 ml. Davon wurden 2 ml in genormte Meßröhrchen ("Fiolax") abpipettiert. Die Aktivitätsmessung sämtlicher Blutproben wurde nach der letzten Blutentnahme vorgenommen, so daß die Berücksichtigung des natürlichen Zerfalls des Isotops überflüssig wurde.

Die Aktivitätsmessung wurde mit einem Szintillationszähler vorgenommen, der sich wegen seiner hohen Ansprechwahrscheinlichkeit am besten für γ-Strahlenmessung eignet. Der Thallium-aktivierte Natriumjodidkristall wies eine zentrale Bohrung zur Einführung des Probenröhrchens auf (Bohrlochkristall). Diese Form des Kristalls ergibt aus geometrischen Gründen die höchste Zählausbeute. Ein Bleimantel von 5 cm Dicke schützte das Meßsystem vor äußerer Störstrahlung und senkte den Nulleffekt. Die Zählung und Anzeige der vom Detektor

kommenden Impulse erfolgte durch ein Strahlungsmeßgerät (FH 49+).

Auswertung

Die Bestimmung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit erfolgte

1. graphisch durch Eintragen der um den Nulleffekt verminderten Impulswerte in ein halblogarithmisches Raster zur Linearisierung des exponentiellen Abfalls. Hieraus konnte leicht die scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit abgemessen werden.
2. Numerisch nach der von Wolf und Witte angegebenen Formel, mit deren Hilfe der Regressionskoeffizient m der linearisierten Aktivitätswerte gegen die Zeit ermittelt wurde:

$$m = \frac{\sum t_i \cdot \log I_i - (\sum t_i \cdot \sum \log I_i / n)}{\sum (t_i^2) \quad - ((\sum t_i)^2 / n)}$$

Hieraus folgt die scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit nach

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\frac{1}{\log e} m} = \frac{0{,}693}{2{,}303\, m}$$

t = Zeit in Tagen nach Reinjektion der markierten Erythrocyten
I = um den Nulleffekt verminderte Impulswerte
m = Regressionskoeffizient bei Verwendung dekadischer Logarithmen
$T_{1/2}$ = scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit
e = Basis der natürlichen Logarithmen.

+Fa. Frieseke und Höpfner, Erlangen-Bruck

Besonders für die quantitative Untersuchung feinerer Störungen der Erythrocytenlebensdauer oder bei stärker streuenden Einzelwerten erlaubte das numerische Verfahren feinere Aussagen.

Die statistischen Berechnungen und die Ermittlung der Häufigkeitsverteilung erfolgten nach den allgemein gebräuchlichen Methoden.

Untersuchte Fälle

Untersucht wurden 88 stationär behandelte Patienten im Alter zwischen 14 und 76 Jahren, bei denen histo- bzw. cytologisch gesicherte maligne Erkrankungen des hämatopoetischen bzw. reticulohistiocytären Systems vorlagen.

Die klinisch wichtigsten Daten sowie die mit den oben genannten beiden Verfahren gewonnenen Werte für die scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit sind in den Tabellen I bis VI angegeben.

Klassifikation

Um eine Aussage über die Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeiten treffen zu können, wurden die gewonnenen Daten in Klassen mit der willkürlich gewählten Klassenbreite $\Delta T_{1/2}$ = 1o Tage zusammengefaßt und eine Bewertung nach folgenden Kriterien vorgenommen:

$T_{1/2}$ = 5 - 15 Tage = stark verkürzte s. EHLZ

$T_{1/2}$ = 15 - 25 Tage = verkürzte s. EHLZ

$T_{1/2}$ = 25 - 35 Tage = normale s. EHLZ

$T_{1/2}$ = 35 - 45 Tage = verlängerte s. EHLZ

$T_{1/2}$ = 45 - 55 Tage = stark verlängerte s. EHLZ

(s. EHLZ = scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit) (Abb.1)

Zur genaueren Aufschlüsselung wurde außerdem eine Unterteilung in Klassenbreiten von $\Delta T_{1/2}$ = 5 Tage vorgenommen. Die sich hieraus ergebenden Werte sind den Abbildungen 3 bis 9 zu entnehmen. Durch Integration der Häufigkeitsverteilung mit dieser Klassenbreite wurden die Verteilungskurven gewonnen.

Oberflächenaktivitätsmessungen über Leber und Milz

Nach perkutorischer, im Bedarfsfall röntgenologischer Bestimmung der Organgrenzen von Leber und Milz in Rückenlage des Patienten wurde mittels eines Szintillationszählers (FH 421 +) die relative Oberflächenaktivitätsrate über beiden Organen bestimmt. Ein Bleimantel schützte das Gerät vor äußerer Störstrahlung, durch eine Kollimatorblende wurde der dem Zähler zugängliche Raum auf einen Kegelstumpf begrenzt (Abb.2).
Die um den Nulleffekt verminderten Aktivitätswerte wurden für den natürlichen Zerfall des Isotops korrigiert, in ein halblogarithmisches Raster eingetragen und mit den Kurven der Vollblutaktivität verglichen.

+ Fa. Frieseke und Höpfner, Erlangen-Bruck

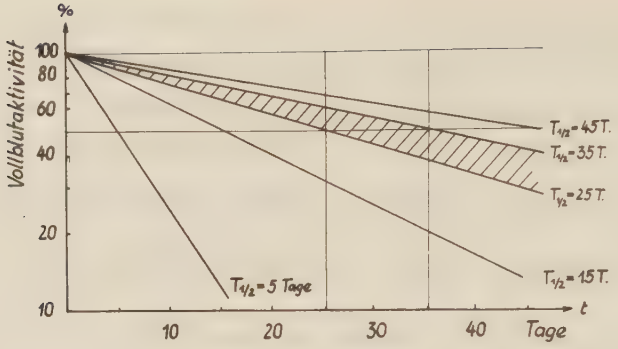

Abb. 1. Semilogarithmische Darstellung des Aktivitätsabfalls im Blut bei verschiedenen Erythrocytenhalblebenszeiten $T_{1/2}$. Normalbereich schraffiert.

Abb. 2. Kollimatoreinstellung bei Oberflächenaktivitätsmessungen über Leber und Milz (α,ß = Winkel der Detektorachse zur Sagittalebene).

Ausscheidung des Isotops im Urin

Vom Zeitpunkt der Reinjektion des markierten Vollblutes an wurden die Urin-Tagesportionen der Probanden gesammelt. Zur Schaffung einheitlicher Meßbedingungen wurden die Harnproben auf 1 ooo ml normiert.
Die Bestimmung der Urinaktivität wurde, soweit dies möglich war, über einen Zeitraum von 3 bis 4 Wochen durchgeführt oder solange, bis die erhaltenen Impulswerte um weniger als 1oo Impulse pro Minute vom Nulleffekt differierten.

Die scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen

Der Mittelwert der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit (s. EHLZ) aus allen Fällen ergab sich zu 22,5 Tagen, die kürzeste gemessene scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit betrug 5,3 Tage, die längste 46,9 Tage. Im einzelnen ergab sich folgendes Bild (Abb.3):
Von 88 Fällen (= 1oo %) zeigten
25 Fälle = 28,4o % eine normale s. EHLZ
41 Fälle = 46,6o % eine verkürzte s. EHLZ
13 Fälle = 14,76 % eine stark verkürzte s. EHLZ
8 Fälle = 9,o8 % eine verlängerte s. EHLZ
1 Fall = 1,14 % eine stark verlängerte s. EHLZ

Zur weiteren Analyse des Materials wurden die Fälle nach folgenden Krankheitsgruppen aufgeschlüsselt:

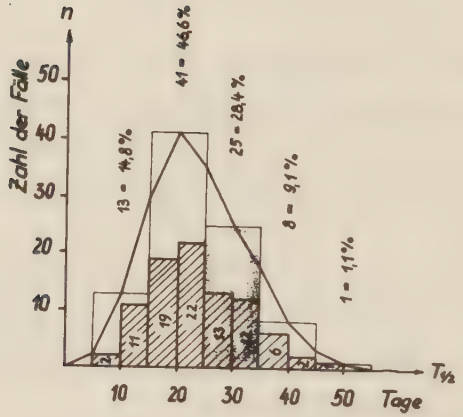

Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit für alle untersuchten Fälle mit den Klassenbreiten $\Delta T_{1/2}$ = 1o Tage (weiß) und $\Delta T_{1/2}$ = 5 Tage (schraffiert) in Säulen- und Kurvendarstellung (Normalbereich grau).

1. akute Myelose ..... 17 Fälle
2. chronische Myelose ..... 16 Fälle
3. Lymphadenose ..... 14 Fälle
4. Lymphogranulomatose ..... 23 Fälle
5. Retikulose ..... 8 Fälle
6. lokale Tumoren des RHS ..... 1o Fälle

88 Fälle

1. Akute Myelose

Der Mittelwert der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit dieser Gruppe ergab sich zu 19,9 Tagen, die kürzeste scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit betrug 12,o Tage, die längste 36,o Tage.

Im Häufigkeitsdiagramm (Abb.4) zeigten

3 Fälle = 17,6 % eine normale s. EHLZ
9 Fälle = 53,o % eine verkürzte s. EHLZ
4 Fälle = 23,6 % eine stark verkürzte s. EHLZ
1 Fall = 5,8 % eine verlängerte s. EHLZ

17 Fälle = 1oo,o %

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten dieser Gruppe betrug 34,8 Jahre.

2. Chronische Myelose

Die mittlere scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit betrug 2o,2 Tage, der niedrigste Wert lag in dieser Gruppe bei 12,6 Tagen, der Wert der längsten scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit betrug 3o,7 Tage.

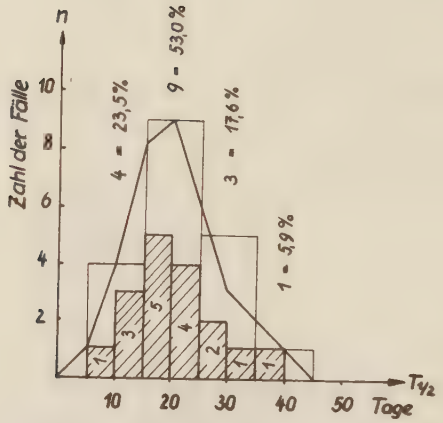

Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenlebenszeit bei Fällen mit akuter Myelose.

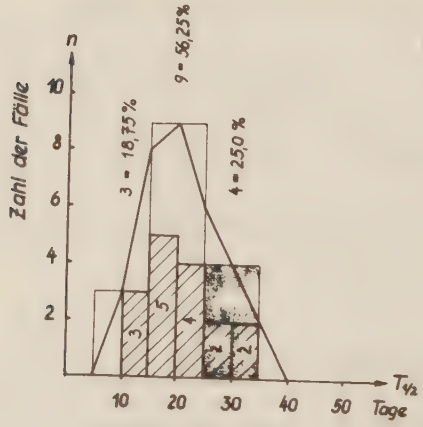

Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenlebenszeit bei Fällen mit chronischer Myelose.

Das Häufigkeitsdiagramm (Abb.5) zeigte folgende Verteilung:

4 Fälle = 25,o % mit normaler s. EHLZ
9 Fälle = 56,2 % mit verkürzter s. EHLZ
3 Fälle = 18,8 % mit stark verkürzter s. EHLZ

16 Fälle = 1oo,o %

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 47,8 Jahre.

3. Lymphadenose

Die durchschnittliche scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit betrug 25,9 Tage, die Extremwerte lagen bei 1o,8 Tagen bzw. 46,9 Tagen.
Häufigkeitsdiagramm (Abb.6):

5 Fälle = 35,8 % mit normaler s. EHLZ
6 Fälle = 42,9 % mit verkürzter s. EHLZ
1 Fall = 7,1 % mit stark verkürzter s. EHLZ
1 Fall = 7,1 % mit verlängerter s. EHLZ
1 Fall = 7,1 % mit stark verlängerter s. EHLZ

14 Fälle = 1oo,o %

Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 59,8 Jahren.

4. Lymphogranulomatose

Der Mittelwert der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit betrug 25,9 Tage, die kürzeste gemessene scheinbare Ery-

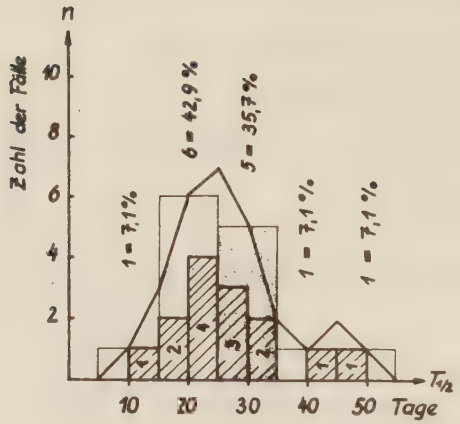

Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit bei Fällen mit Lymphadenose.

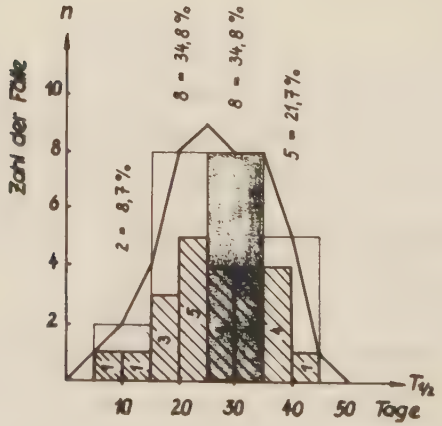

Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit bei Fällen mit Lymphogranulomatose.

throcytenhalblebenszeit 5,3 Tage, die längste 4o,2 Tage.

Häufigkeitsverteilung (Abb.7):

8 Fälle = 34,8 % mit normaler s. EHLZ

8 Fälle = 34,8 % mit verkürzter s. EHLZ

2 Fälle = 8,7 % mit stark verkürzter s. EHLZ

5 Fälle = 21,7 % mit verlängerter s. EHLZ

23 Fälle = 1oo,o %

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten dieser Gruppe betrug 31,9 Jahre.

5. Retikulose

Der Mittelwert der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit ergab sich zu 16,9 Tage, die längste gemessene scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit betrug 26,5 Tage, die kürzeste 8,5 Tage.

Häufigkeitsverteilung (Abb.8):

1 Fall = 12,5 % mit normaler s. EHLZ

4 Fälle = 5o,o % mit verkürzter s. EHLZ

3 Fälle = 37,5 % mit stark verkürzter s. EHLZ

8 Fälle = 1oo,o %

Durchschnittsalter: 58,o Jahre.

6. Lokale Tumoren

In dieser Gruppe wurden Fälle mit Lymphosarkom, Retothelsarkom und Myelom zusammengefaßt. Eine Unterteilung nach Größe der Tumoren und Umfang der Metastasierung konnte wegen der geringen Fallzahl nicht vorgenommen werden.

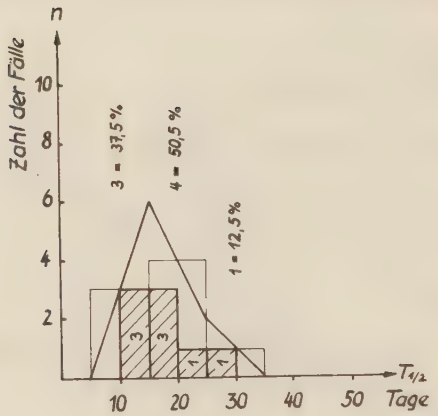

Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit bei Fällen mit Retikulose.

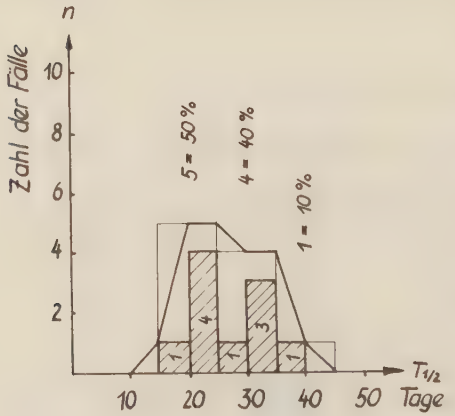

Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit bei Fällen mit Lympho- und Retothelsarkom und Plasmocytom.

Die durchschnittliche scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit betrug 26,9 Tage, die Extremwerte lagen bei 17,4 Tagen bzw. bei 37,8 Tagen.

Häufigkeitsverteilung (Abb.9):

4 Fälle = 4o,o % mit normaler s. EHLZ

5 Fälle = 5o,o % mit verkürzter s. EHLZ

1 Fall = 1o,o % mit verlängerter s. EHLZ

1o Fälle = 1oo,o %

Durchschnittsalter: 54,6 Jahre.

Oberflächenaktivitätsmessungen über Leber und Milz

Bei 2o Patienten, deren scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit bestimmt wurde, wurde auch die Oberflächenaktivität über Leber und Milz gemessen.

In Tabelle VII sind die gewonnenen Werte zusammengestellt.

In Spalte 1 ist die numerisch bestimmte Erythrocytenhalblebenszeit angegeben, Spalte 2 gibt den Speicherungstyp wieder, in den Spalten 3 und 4 sind der Beginn der Speicherung in Tagen nach Reinjektion des markierten Vollblutes in beiden Organen, der Zeitpunkt der maximalen Speicherung nach Reinjektion (in Tagen) und die Größe der maximalen Speicherung in Prozenten der Milz- und Leberblutaktivität angegeben, in den Spalten 5 und 6 sind die Tastbefunde vermerkt. Bei einer Reihe von Fällen wurde nur die Oberflächenaktivität über der Milz bestimmt. Sie sind mit +) gekennzeichnet. Fälle, bei denen die maximale Speicherung bei der letzten Messung eintrat, sind mit ++) gekennzeichnet. Man kann bei ihnen u.U. mit einer weiteren Zunahme der Oberflächenaktivität rechnen.

Drei Speicherungstypen lassen sich unterscheiden:

1. lienale Speicherung: Die Aktivität steigt nur über der Milz an, während die Leberaktivitätskurve parallel der Blutaktivitätskurve abfällt.
2. hepato-lienale Speicherung: Uber beiden Organen nimmt die Aktivität absolut oder relativ im Vergleich zur abfallenden Blutaktivität zu.
3. Es findet keine Speicherung statt, die Impulskurven über beiden Organen besitzen den gleichen Abfall wie die Blutaktivitätskurven. Dieser Speicherungstyp wurde in den hier angestellten Untersuchungen nur selten in reiner Form gefunden, meist ließ sich eine Speicherung unterschiedlichen Grades feststellen.

Wegen der geringen Fallzahl war eine statistische Prüfung der Zusammenhänge zwischen scheinbarer Erythrocytenhalblebenszeit und maximalen Speicherungswerten bzw. Beginn der Speicherung nicht möglich.

In den Abbildungen 1o a und 1o b sind die maximalen Speicherungswerte und der Beginn der Aktivitätsspeicherung in Abhängigkeit von der Eryhtrocytenhalblebenszeit eingezeichnet.

Die Abbildungen 11 a und 11 b zeigen das Beispiel einer lienalen und hepatolienalen Speicherung.

Wenn der in der Abb. 1o wiedergegebene Zusammenhang zwischen Beginn bzw. Größe der Speicherung und scheinbarer Erythrocytenhalblebenszeit an einem Material statistisch gesichert werden kann, dann lassen sich folgende Aussagen treffen:

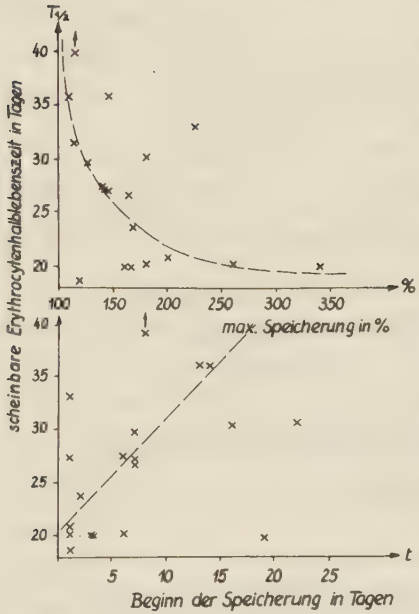

Abb. 1oa (oben): scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit in Abhängigkeit von der maximalen Speicherung (in Prozenten der Organblutaktivität), gemessen über der Milz.

Abb. 1ob (unten): scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit in Abhängigkeit vom Beginn der Aktivitätsspeicherung, gemessen über der Milz.

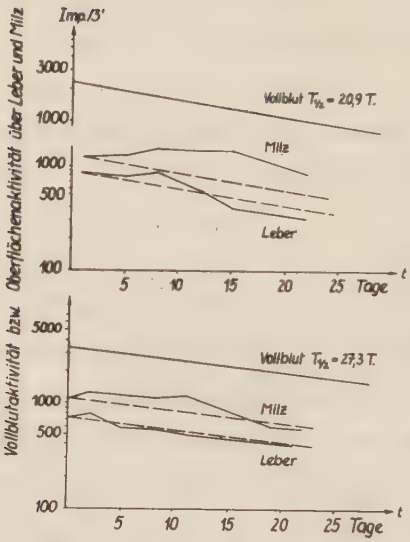

Abb. 11: Zeitliches Verhalten der Vollblutaktivität und der Oberflächenaktivität über Leber und Milz.
a. Ausgeprägte Milz-, geringere Leberspeicherung (oben);
b. Reine Milzspeicherung (unten).

1. Der Beginn der Aktivitätsspeicherung ist proportional der Erythrocytenhalblebenszeit; je länger die Erythrocytenhalblebenszeit, desto später setzt eine Speicherung von markiertem Material ein, je kürzer sie ist, desto früher beginnt die Speicherung.
2. Aus dem hyperbolischen Verlauf der Kurve folgt, daß die Größe der Speicherung umgekehrt proportional der Erythrocytenhalblebenszeit ist; je kürzer die Halblebenszeit, desto größer die Speicherung und umgekehrt.

Die Ausscheidung des Isotops im Urin

Trägt man die Mittelwerte der Urinaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit (in Tagen nach Reinjektion des markierten Blutes) auf, so erhält man einen Kurvenzug, wie ihn die Abb. 12 zeigt.
Die am ersten Tag p.i. ausgeschiedene Chrommenge beträgt 2,5 Mikrocurie, das sind 4 % der applizierten Menge. Die am zweiten Tag p.i. ausgeschiedene Menge beträgt noch 37,2 % der am ersten Tag ausgeschiedenen, sie beträgt am zehnten Tag p.i. noch 17,6 %, um dann bis zum 21. Tag p.i, weiter abzusinken. Vom 21. Tag p.i. an kommt es zu einem erneuten Anstieg der ausgeschiedenen Aktivitätsmengen, die sich im weiteren Verlauf bis zum 26. Tag auf ein konstantes Niveau einzustellen scheinen.
In Tabelle VIII sind die Mittelwerte der an den einzelnen Tagen ausgeschiedenen Aktivitätsmengen in Prozenten der Ausscheidung des ersten Tages zusammengestellt.

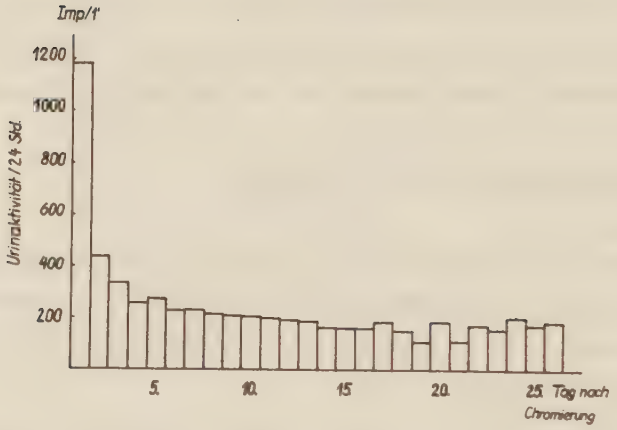

Abb. 12: Mittelwerte der täglichen Aktivitätsausscheidungen im Urin in Abhängigkeit von der Zeit.

Bestimmt man die Abhängigkeit der Mittelwerte der Urinaktivitäten vom 8. bis zum 14. Tag (Abb.13) und vom 17. bis zum 22. Tag (Abb.14) der einzelnen Patienten von der gemessenen scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit, so läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zwischen beiden Größen ausschließen. Das Bestimmtheitsmaß beträgt r^2 = o,o8, formal mathematisch würde die scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit die ausgeschiedene Urinaktivität zu 8 % beeinflussen.
Die Tabelle IX gibt die Mittelwerte der Urinaktivitäten vom 8. bis zum 14. Tag (M_1) und vom 17. bis 22. Tag (M_2) wieder.

Experimentelle Untersuchungen zur Elution und Bindung von Cr^{51} an die Erythrocyten

Elutionsversuche mit mechanisch bewegten und ruhenden Erythrocyten

Frisch entnommenes, mit ACD-Stabilisator versetztes Blut nicht hämatologisch erkrankter oder cytostatisch vorbehandelter Patienten wurde durch Zentrifugieren sedimentiert, und das überstehende Plasma abpipettiert. Durch zweimaliges Waschen der Erythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung wurden die Plasmareste entfernt.
Nach Zusatz von 6o Mikrocurie $NaCr^{51}O_4$ / 2o ml Erythrocytenkonzentrat erfolgte die Inkubation bei 37° C für 6o Minuten. Nach beendeter Chromierung wurden die mar-

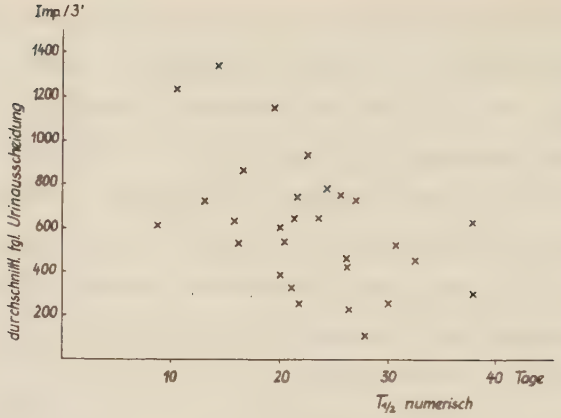

Abb. 13: Aktivitätsausscheidung im Urin (Mittelwerte vom 8. bis 14. Tag) in Abhängigkeit von der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit .

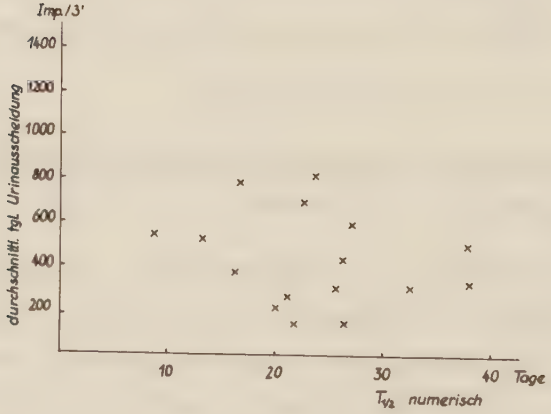

Abb. 14: Aktivitätsausscheidung im Urin (Mittelwerte vom 17. bis 22. Tag) in Abhängigkeit von der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit.

kierten Erythrocyten erneut in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und sedimentiert, die überstehende Lösung wurde entfernt, mit frischer physiologischer Kochsalzlösung erfolgte eine erneute Aufschwemmung usw..
Nach der vierten Waschung betrug die Impulsrate der überstehenden Lösung noch 2 bis 7 % der Impulsrate der überstehenden Lösung nach der ersten Waschung. Anschließend erfolgte die Aufteilung in vier gleiche Portionen zu je 5 ml, die, mit der gleichen Menge Ringer-Lösung oder dem vor der Chromierung abgetrennten Plasma versetzt, in 5o ml-Erlmeyerkolben aufgeschwemmt wurden.
Je ein Ansatz Erythrocyten-Plasma- und Erythrocyten-Ringer-Suspension wurden auf einer um 3o Grad geneigten und rotierenden Scheibe in mäßiger Bewegung gehalten (4o Umdrehungen/Minute), die restlichen beiden Ansätze in Ruhe belassen.
In Abständen von 3 bis 1o Stunden erfolgte mittels einer Blutzuckerpipette die Entnahme von o,1 ml überstehender Lösung aus den ruhenden Ansätzen, aus den rotierenden Ansätzen wurde etwa 1 ml Erythrocytensuspension entnommen und zentrifugiert. Von der überstehenden Lösung wurde ebenfalls o,1 ml entnommen und der Rest dem Ansatz wieder zugesetzt.
Die Proben wurden in Meßröhrchen gebracht, mit je 2 ml Wasser verdünnt und verschlossen aufbewahrt. Nach Abschluß des Versuches (nach etwa 32o Stunden) erfolgte die Messung des Aktivitätsgehaltes im Bohrlochkristall.
Die Impulswerte wurden in ein halblogarithmisches Raster

eingetragen. Aus den so linearisierten Aktivitätswerten konnte eine Halbwertzeit $T_{1/2}$ (d.i. jene Zeit, nach der die Aktivität der überstehenden Lösung sich verdoppelt hat) bestimmt werden. Sie ist ein Maß für die Geschwindigkeit des Auswaschens der Aktivität aus den Blutkörperchen.

Der Einfluß cytostatisch wirkender Substanzen auf die Elution des Markierungsisotops

Die Markierungstechnik, die Entfernung des nicht gebundenen Chromats und die angewandten Isotopendosen entsprachen dem oben beschriebenen Vorgehen.
Nach abgeschlossener Chromierung wurden jeweils 5 ml Erythrocytenkonzentrat mit dem doppelten Volumen einer Suspensionslösung versetzt, die aus einer Mischung von gleichen Teilen Plasma und Ringer-Lösung bestand. Mit Ausnahme der Leerversuche wurden den Ansätzen unterschiedliche Mengen cytostatisch wirkender Substanzen (Trenimon und Endoxan) zugesetzt, so daß die Konzentrationen der Cytostatica im Gesamtvolumen schließlich bei Trenimon 1 mg%, o,1 mg%, o,o1 mg%,
bei Endoxan 1 ooo mg% und 1oo mg% betrugen.
Die Meßtechnik erfuhr insofern eine Abänderung, als nicht die Aktivität der überstehenden Lösung durch Probenentnahmen, sondern mittels einer nach unseren Angaben gefertigten Meßvorrichtung bestimmt wurde. Die Abb. 15 zeigt den Querschnitt durch die Meßanordnung. Vor jeder Messung wurden die Erythrocytensuspensionen durch mildes

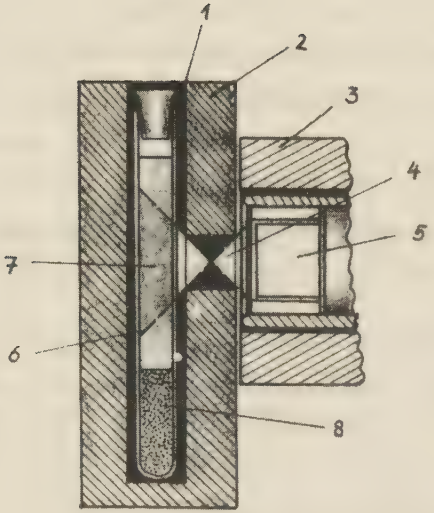

Abb. 15: Meßanordnung zur Bestimmung der extracorpusculären Aktivität sedimentierter Erythrocyten.
1 Bohrung zur Aufnahme des Probenröhrchens,
2 quaderförmige Bleiabschirmung,
3 Detektorabschirmung,
4 Kollimatorblende,
5 Szintillationszähler,
6 der dem Detektor zugängliche Raum,
7 der zur Messung gelangende Anteil der überstehenden Lösung.
8 Sedimentierte Erythrocyten.

Zentrifugieren sedimentiert, nach beendeter Messung wieder aufgeschüttelt. Mit dem Einsetzen der Hämolyse mußten die Versuche abgebrochen werden.

Die Vorteile dieses Meßverfahrens lagen darin, daß

1. die zur Messung gelangende Flüssigkeitsmenge relativ groß war,
2. die Messungen in einem abgeschlossenen System vorgenommen und künstliche Konzentrationseffekte durch Verdunstung und Abpipettieren vermieden wurden.

Die erhaltenen Impulswerte wurden für den natürlichen Zerfall des Isotops korrigiert und in ein halblogarithmisches Raster eingetragen. Aus den linear verlaufenden Kurvenabschnitten wurde ein Anstiegsfaktor und daraus eine entsprechende Halbwertzeit errechnet. Diese wurde mit der Halbwertzeit der Leerversuche verglichen und in Prozenten der Halbwertzeit der Leerversuche ausgedrückt.

Dialysierversuche

Frisch entnommenes, in ACD-Stabilisator im Verhältnis 1 : 4 aufgeschwemmtes Vollblut wurde in zwei Portionen zu je 1o ml aufgetrennt. Nach der Bestimmung des Hämatokrits (Mikromethode) erfuhren beide eine verschiedene Behandlung:

Die Portion I wurde ohne weitere Vorbehandlung mit 2o Mikrocurie Natrium-51-Chromat für 6o Minuten im Wasserbad bei 37° C inkubiert.

Bei der Portion II erfolgte zunächst die Abtrennung des Plasmas durch Zentrifugieren, Plasmareste wurden durch ein zweimaliges Waschen der Erythrocyten in Ringer-Lösung entfernt. Unter den gleichen Bedingungen und mit der gleichen Isotopendosis wie bei der Portion I erfolgte die Chromierung des Erythrocytenkonzentrats. Zur Entfernung des nicht gebundenen Chromats wurde nach Beendigung der Chromierung eine fünfmalige Waschung des Erythrocytenkonzentrats ausgeführt.
Die Aktivitäten der chromierten Erythrocyten, des Plasmas und der Waschlösungen wurden quantitativ bestimmt. Dem Erythrocytenkonzentrat wurde die gleiche Menge Plasma, die vor der Chromierung entfernt worden war, wieder zugesetzt und der Hämatokrit dieser Suspension erneut bestimmt.

Beide Portionen wurden in gleichgroße Dialysierschläuche eingebracht und in verschlossenen Erlmeyerkolben gegen 100 ml Ringer-Lösung dialysiert.
Die Probenentnahmen aus der Ringer-Lösung zur Bestimmung der Aktivität erfolgten anfänglich in Abständen von 1 bis 4 Stunden, später von 5 bis 12 Stunden, die Probenmenge betrug 2 ml.
Die Aktivitätsmessung wurde im Bohrlochkristall vorgenommen. Nach beendeter Messung wurde die entnommene Probe wieder der Dialysierflüssigkeit zugesetzt, so daß deren Volumen konstant blieb.
Die relativen Aktivitätswerte wurden nach der Korrektur des physikalischen Zerfalls des Isotops wiederum in ein

halblogarithmisches Raster eingezeichnet und zu einem Kurvenzug verbunden.

Die absolute Bestimmung der Radioaktivität wurde mittels einer Eichkurve vorgenommen, die den Zusammenhang zwischen Impulsrate (Impulse/1 Minute) und Radioaktivität (in Mikrocurie) herstellte (Abb.16o).

Radioelektrophorese im Agarmilieu

Die Methodik der Agarzubereitung, die verwendete Färbetechnik sowie Angaben über die Pufferlösungen sind einschlägiger Literatur zu entnehmen. Spezielle Angaben finden sich bei Götz und Mitarbeitern.

Die zur elektrophoretischen Auftrennung verwendeten Erythrocyten wurden mit hohen Dosen Natrium-51-chromat versetzt (2oo bis 25o Mikrocurie/5 ml Erythrocytenkonzentrat). Nicht erythrocytengebundenes Chromat wurde mit der üblichen Technik entfernt. Durch ein dreimaliges Einfrieren und Wiederauftauen des Erythrocytenkonzentrats und durch seine Vermischung mit Aqua dest. vor der Elektrophorese wurde eine schonende Hämolyse erreicht.
o,2 ml eines Gemisches aus o,2 ml 1 : 1o mit Aqua dest. verdünntem Erythrocytenkonzentrat, o,5 ml flüssigem Agar und o,3 ml Aqua dest. wurden nach Erstarren der frisch gegossenen Agarplatte in die ausgestanzte Auftragstelle eingebracht. Anschließend wurde die in Längsstreifen geschnittene und auf einer Glasplatte fixierte Agarplatte einem Gleichstromfeld (11o V) für 5 Stunden bei 37° C in

einer wasserdampfgesättigten Atmosphäre ausgesetzt.
Die aufgetrennten Eiweißfraktionen wurden nach beendeter Elektrophorese in 6o %igem Äthylalkohol fixiert. Anschließend wurden die Agarstreifen im Autoklaven bei 37° C für 24 Stunden getrocknet.
Sowohl die ungefärbten als auch die mit Amidoschwarz 1o B gefärbten Streifen wurden photoelektrisch mit einem vollautomatischen Registriergerät +) ausgewertet und die Extinktionswerte ohne Längenverzeichnung auf Millimeterpapier abgebildet.
Das Radioelektropherogramm wurde durch Zerschneiden der Agarplatten in 5 mm breite Querstreifen, deren Impulsrate im Bohrlochkristall bestimmt wurde, gewonnen.
Zusammen mit den Erythrocyteneiweißkörpern wurden auch Serumeiweißkörper elektrophoretisch aufgetrennt, so daß die Wanderungsgeschwindigkeit beider verglichen werden konnte. Schließlich wurden alle gewonnenen Kurven aufeinander projiziert, wobei die Auftragungsstelle als Bezugspunkt diente.

Elutionsversuche mit mechanisch bewegten und ruhenden Erythrocyten

Die Ergebnisse der einzelnen Versuche sind in Tabelle X zusammengestellt und statistisch ausgewertet worden. Die

---

+) der Fa. Bender und Hobein, München

darin angegebenen Prozentzahlen sind für jede horizontale Reihe aus den Werten für $T_{1/2}$ der Spalte I (Plasma ruhend), die gleich 1oo % gesetzt wurden, errechnet worden.

Die Abb. 16b zeigt die Elutionskurven von Erythrocytenaufschwemmungen in Plasma und Ringer-Lösung, ruhend und bewegt, eines Versuches. In der Abszisse ist die Zeit, in der Ordinate - im logarithmischen Maßstab geteilt - sind die Impulsraten pro 2 Minuten aufgetragen. Die Verbindungslinie der Meßpunkte ergibt eine Gerade, deren Anstieg $m = \frac{d(\log I)}{dt}$ der Geschwindigkeit der Aktivitätszunahme in der Aufschwemmungslösung entspricht. Von einem bestimmten Zeitpunkt an - abhängig von den Versuchsbedingungen - ändert sich der Verlauf der Kurve, der jetzt der allgemeinen Form $f(t) = K(1-e^{-\alpha t})$ gehorcht und Ausdruck der einsetzenden Hämolyse ist. Für die Auswertung der Versuche konnten nur die linearen Kurvenabschnitte verwendet werden. Ordnet man die errechneten Mittelwerte für $T_{1/2}$ nach fallenden $\overline{T}_{1/2}$ an, so ergeben sich folgende Verhältnisse:

1. Erythrocyten-Plasma ruhend: $\overline{T}_{1/2}$ = 1o8,3 ± 18,7 Stunden
   = 1oo %
2. Erythrocyten-Plasma bewegt: $\overline{T}_{1/2}$ = 87,8 ± 12,3 Stunden
   = 78,6 ± 6,3 %
3. Erythrocyten-Ringer ruhend: $\overline{T}_{1/2}$ = 64,6 ± 1o,7 Stunden
   = 55,6 ± 4,2 %
4. Erythrocyten-Ringer bewegt: $\overline{T}_{1/2}$ = 33,7 ± 6,9 Stunden
   = 32,6 ± 9,5 %

(Die geringere Streuung der Prozentwerte beruht darauf,

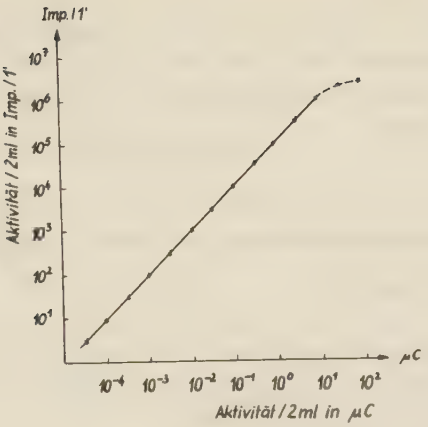

Abb. 16a: Eichkurve zur Bestimmung der absoluten Aktivität in logarithmischer Darstellung.

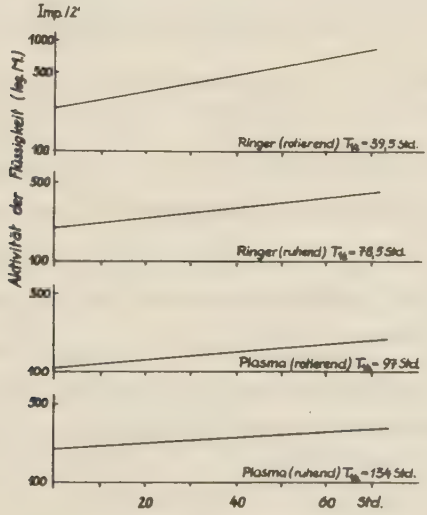

Abb. 16b: Aktivitätsgehalt der Aufschwemmungslösung in Abhängigkeit von der Zeit (halblogarithmische Darstellung) bei Verwendung von Ringer-Lösung und Plasma in ruhenden und bewegten

daß nicht der Mittelwert $\overline{T}_{1/2}$ von Plasma ruhend gleich 1oo %, sondern die bei jedem Erythrocytenansatz für $T_{1/2}$-Plasma ruhend gewonnenen Werte gleich 1oo % gesetzt wurden, so daß individuelle Schwankungen der Elutionsrate bei ihnen eliminiert sind.)

Der Einfluß cytostatisch wirkender Substanzen auf die Elutionsrate

1. Für die mit Trenimon versetzten Proben ergab sich eine normale bis verkürzte Halbwertzeit im Vergleich zur Halbwertzeit des Leerversuches:

1,oo mg%	Trenimon	98 % der HWZ des Leerversuches
o,1o mg%	Trenimon	63 % der HWZ des Leerversuches
o,o1 mg%	Trenimon	95 % der HWZ des Leerversuches

2. Die mit Endoxan versetzten Proben zeigten eine im Vergleich zum Leerversuch verlängerte Halbwertzeit:

1 ooo mg% Endoxan	114 % der HWZ des Leerversuches
1oo mg% Endoxan	113 % der HWZ des Leerversuches

In Tabelle XI sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt. Eine statistische Auswertung konnte wegen der geringen Zahl der Untersuchungen nicht vorgenommen werden. Weitere Versuche, bei denen den Erythrocytensuspensionen Calcium und Birutan, Endoxan, Trenimon, Myleran, Chinin in verschieden hohen Konzentrationen zugesetzt wurden, konnten wegen methodischer Unzulänglichkeiten nicht berücksichtigt werden.

Dialysierversuche

1. Verteilung des Chromats auf Erythrocyten und Plasma bei der Vollblutchromierung

Die Bestimmung der Erythrocyten- und Plasmaaktivität der Portion I ergab, daß bei einem Hämatokrit von 46,6 % zelligen Bestandteilen und 53,4 % Plasmaanteilen des Blutes 95,5 % der applizierten Chromatmenge von den Erythrocyten aufgenommen wurden, 4,5 % verblieben im Plasma. Bezogen auf eine Volumeneinheit enthielt das Plasma 4,2 % der an die Erythrocyten gebundenen Aktivität.
In Tabelle XII sind die Werte zusammengestellt.

2. Einfluß der Waschprozedur auf die Entfernung der Plasmaaktivität und auf die Erythrocyten

Bei der Erythrocytenportion II, die vor und nach der Chromierung gewaschen wurde, sollten der Einfluß des Waschvorganges auf die Entfernung des nicht erythrocytengebundenen Chromats und die Traumatisierung der Erythrocyten durch den Waschvorgang untersucht werden.
Der Aktivitätsgehalt der Waschlösungen ist der Tabelle XIII zu entnehmen.

Um das Verhältnis der zelligen und flüssigen Bestandteile während der Waschvorgänge möglichst nicht zu verändern, mußte die zuzugebende Menge Waschlösung aus einer Hämatokrit- und Gewichtsbestimmung errechnet werden: Der Anfangshämatokrit des Blut-Stabilisatorgemisches (1o ml) ergab 46,4 % zellige Bestandteile. Nach Abtrennung des Plasmas betrug der Hämatokrit 83,5 % zellige und 16,5 % flüssige

Bestandteile. Das Gewicht des entfernten Plasmas wurde zu 4,55 gr bestimmt, bei einem mittleren spezifischen Gewicht des Plasmas von 1,027 gr/ml (Geigy-Tabellen) entspricht das einem Plasmavolumen von 4,43 ml. Damit verblieben 0,91 ml (= 5,34 ml - 4,43 ml) Plasma im Erythrocytenkonzentrat, als Waschlösung waren 4,43 ml Ringer-Lösung zuzusetzen.

Aus der Tabelle geht hervor, daß nach der vierten Waschprozedur die Aktivität der Waschlösung ein Minimum erreicht, sie beträgt noch 5,8 % der Aktivität der Waschlösung nach der ersten Waschung. Weitere Waschungen gehen auf Kosten der Erythrocyten: Nach der fünften Waschung steigt die Aktivität der Waschlösung erneut auf 14,4 % an, ein Zeichen dafür, daß Erythrocyten zerstört worden sind.

Das genaue Volumen der Erythrocyten-Plasma-Suspension nach Beendigung der Waschprozedur wurde wieder über eine Gewichtsbestimmung ermittelt:

Das Gesamtgewicht betrug 8,71 gr, bei einem mittleren spezifischen Gewicht des Blutes von 1,059 gr/ml ergibt sich ein Volumen von 8,21 ml.
Der Hämatokrit am Ende der Waschungen betrug 49 % zellige und 51 % flüssige Bestandteile. Die Portion II setzt sich damit nach dem Zugeben des Plasmas (6. Waschvorgang) aus 4,02 ml Erythrocyten und 4,19 ml Plasma zusammen.

Die Aktivität von 2 ml Erythrocytenkonzentrat ergab sich zu 5,9 µC, das gesamte Erythrocytenkonzentrat enthielt damit 11,86 µC. Die durch Waschen verloren gegangene bzw. noch im Plasma vorhandene Aktivität betrug 0,76 µC.

3. Fehlerabschätzung

Bei beiden Ansätzen ergab sich zwischen verabreichter Aktivitätsdosis und den quantitativ bestimmten Aktivitäten eine relativ große Differenz, die bei der Portion I 4,6 µC

(23 % der verwendeten Aktivitätsdosis), bei der Portion II 7,4 µC (37 % der verwendeten Aktivitätsdosis) betrug. Da beide Differenzen gleiches Vorzeichen aufwiesen, lag die Annahme eines systematischen Fehlers nahe. Dieser ist zu suchen im Zurückbleiben von radioaktivem Material in den Arbeitsgeräten. Die spezifische Aktivität der verwendeten chromhaltigen Lösung betrug 124 µC/ml. Die verwendete Gesamtdosis von 4o µC war in o,32 ml enthalten. Nimmt man das Zurückbleiben eines einzigen Tropfens (1/2o ml) Chromatlösung in der Entnahmespritze an (Benetzung des Glaszylinders, des Spritzenstempels, der Kanüle, Verbleiben von radioaktivem Material in den Kittfugen der Tuberkulinspritze), so wären darin schon 6,2 µC enthalten. Schließlich ging ein Teil der Aktivität bei der Aufarbeitung des Blutes (Portion II) verloren, welche in den Glasgefäßen (Pipetten, Waschgefäße etc.) verblieb. So ließe sich auch der größere Aktivitätsschwund bei der Portion II erklären. Auch der bei der Portion II auftretende Volumenschwund des Erythrocytenkonzentrats von o,44 ml ist mit dem Verbleiben geringen Mengen in den Waschgefäßen und Pipetten zu erklären.

3. Dialysierkurven

Die unter 1. und 2. geschilderten Versuche waren als Vorversuche zu einer genauen Bestimmung der Elutionsrate mittels des Dialysierverfahrens gedacht.

Die erhaltenen Aktivitätskurven, welche die Zunahme der Aktivität in der Dialysierflüssigkeit beschreiben, sind in Abb. 17 wiedergegeben. Sie gehören jenem Typ von Kurven an, die mathematisch der allgemeinen Form $I(t)=I_o(1-e^{-\alpha t})$ entsprechen.

Die Kurve des vorbehandelten Erythrocytenansatzes lag deutlich tiefer als die des chromierten Vollblutes. Das kann

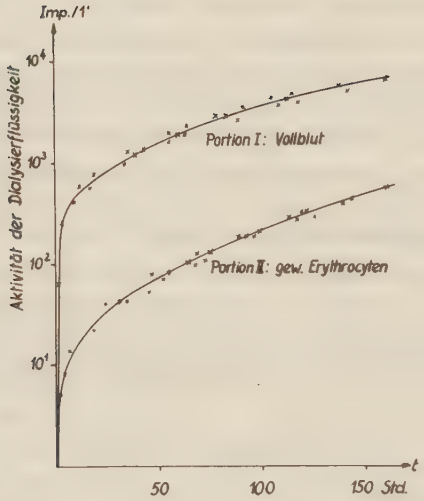

Abb. 17: Aktivitätsgehalt der Dialysierflüssigkeit in Abhängigkeit von der Zeit (semilogarithmische Darstellung) für Vollblut (Portion I) und gewaschene Erythrocyten (Portion II).

durch das Fehlen einer nennenswerten Plasmaaktivität erklärt werden.

Beim Versuch der Diskussion dieser Kurven stellte sich heraus, daß es mit einfachen mathematischen Hilfsmitteln nicht gelingt, sie zu analysieren. Es müssen dabei Methoden angewendet werden, die den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Es sei deshalb nur der Weg erläutert, der es erlaubt, aus dem Kurvenverlauf die Diffusionskonstanten zu errechnen.

Die Dialysieranordnung läßt sich auf ein dreikammeriges Diffusionssystem Erythrocyten - Plasma - Ringer-Lösung zurückführen, in dem die Summe der Einzelvolumina der Erythrocyten durch das Volumen $V_1 = a_1 V_o$ dargestellt wird. Die Größe der Membran F_1 soll die Gesamtoberfläche der chromierten Erythrocyten darstellen. Das Plasmavolumen soll $V_2 = a_2 V_o$, das der Ringer-Lösung $V_3 = a_3 V_o$ betragen. Die Größe der Dialysiermembran werde durch die Fläche F_2 symbolisiert. (Abb. 18).

Die Eigenschaften der Membranen werden durch die Diffusionskonstanten D_1 (Erythrocyten - Plasma) und D_2 (Plasma - Ringer-Lösung) beschrieben, in die die Fläche der Membranen, die Porengröße, die Porendichte und die mittlere freie Weglänge der Chromatmoleküle eingehen.

Zu Beginn des Versuches (t=o) herrschen in diesem System folgende Konzentrationsverhältnisse:

(m_i = Anzahl oder Masse aller im Volumen V_i enthaltenen Chromatmoleküle bzw. Aktivität,

c_i = Chromat- bzw. Aktivitätskonzentration)

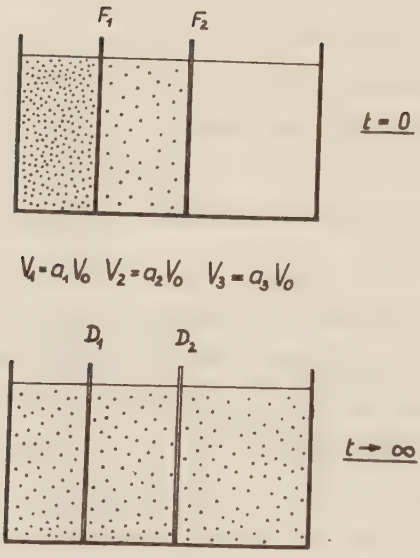

Abb. 18: Modell der Dialysierversuche
Aktivitätsverteilung zum Zeitpunkt t = o (obrn),
Aktivitätsverteilung zum Zeitpunkt t → ∞ (unten).

$$V_1 = a_1 V_o \quad : \quad c_1 = \frac{m_1(o)}{a_1 V_o}$$

$$V_2 = a_2 V_o \quad : \quad c_2 = \frac{m_2(o)}{a_2 V_o}$$

$$V_3 = a_3 V_o \quad : \quad c_3 = \frac{m_3(o)}{a_3 V_o} = o$$

Nach dem Grundgesetz der Diffusion ist die Änderung der Konzentration in der Zeiteinheit proportional der jeweils herrschenden Konzentration:

$$\frac{dc}{dt} = c' = Dc$$

Als Proportionalitätsfaktor geht die Diffusionskonstante D ein. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Volumina und der sich in jeder Kammer befindenden Aktivitäten wird der Diffusionsvorgang durch ein System von Differentialgleichungen beschrieben, auf deren Lösung hier nicht näher eingegangen werden kann. Als Lösung erhält man z.B. für die im Versuch gemessene Aktivität m_3 in Abhängigkeit von der Zeit eine Gleichung von der allgemeinen Form

$$m_3(t) = Aa_3 e^{\alpha t} + Ba_3 e^{\beta t} + Ca_3 e^{\gamma t} ,$$

in der die Konstanten α,β und γ und die Integrationskonstanten A,B und C die Diffusionskonstanten D_1 und D_2 enthalten, die unter Berücksichtigung der Randbedingungen (Aktivitätsverhältnisse zum Zeitpunkt $t = o$ und $t \rightarrow \infty$) berechnet werden können.

Radioelektrophorese im Agarmilieu

Die elektrophoretische Auftrennung Cr^{51}-markierter Erythrocytenhämolysate ergab auf der kathodischen Globulinseite eine hämoglobinhaltige Hauptfraktion, deren Wanderungsgeschwindigkeit meist mit der der ß-Globuline des Vergleichsserums übereinstimmte, nur in Einzelfällen lag sie im Vergleich zum Seropherogramm zwischen der ß- und γ-Fraktion.
Außerdem fanden sich zwei inkonstant vorkommende Fraktionen mit höheren Wanderungsgeschwindigkeiten, die mit denen der γ-Globuline des Vergleichsserums übereinstimmten und in 5 bzw. 3 von 14 Elektrophoresen nachzuweisen waren.
Durch Endosmose anodisch gewanderte Eiweißkörper, die in geringer Menge nachzuweisen waren, stimmten mit ihrer Wanderungsgeschwindigkeit im wesentlichen mit der der Serumalbumine überein.

Im Radioelektropherogramm fanden sich auf der anodischen Seite geringe Aktivitätsmengen, die im Mittel 12,5 % der Gesamtaktivität ausmachten, aus 3 bis 5 Fraktionen bestanden und hauptsächlich im Bereich der Serumalbumine nachzuweisen waren.
Auf der kathodischen Seite fanden sich folgende Fraktionen: Der Auftragungsstelle am nächsten lag die Hauptfraktion, die im Mittel 53,5 % (28,8 bis 69,9 %) der Gesamtaktivität enthielt. Ihre Wanderungsgeschwindig-

keit entsprach der der ß-Globuline des Serums. Im Vergleich zum Erythrocytenpherogramm lag ihr Gipfelpunkt stets vor dem des Hämoglobins. Der Abstand zwischen beiden betrug nach fünfstündiger Wanderungszeit im Durchschnitt 1 cm. Der Hauptfraktion voraus wanderte ein Aktivitätsgipfel, der mit der Hämoglobinfraktion zusammenfiel und durchschnittlich 11 % der aufgetragenen Aktivität (5,3 bis 19,7 %) enthielt. Drei inkonstant vorhandene Fraktionen mit der höchsten Wanderungsgeschwindigkeit waren in 12 bzw. 9 bzw. 6 von 14 Elektrophoresen nachzuweisen und enthielten 3,3 (1,6 bis 8,6%) bzw. 2,9 (1,o bis 8,6)% bzw. 2,o (1,1 bis 5,7)% der Gesamtaktivität.

An der Auftragungsstelle blieben 16,4 (4,1-35,1)% der Gesamtaktivität liegen.

Das asymmetrische Verhalten der Flanken des Hauptgipfels des Erythrocytenpherogramms läßt das Vorhandensein einer weiteren Eiweißfraktion mit geringerer Wanderungsgeschwindigkeit wahrscheinlich werden. Sie ließ sich niemals von der Hauptfraktion eindeutig abtrennen, ihr Maximum projizierte sich stets in die Hauptfraktion des Radiopherogramms. Ihr scheint damit für die Lokalisation der Hauptmenge des Chromats im Erythrocyten eine besondere Bedeutung zuzukommen.

Die Abbildung 19 zeigt das Beispiel eines Radioelektropherogramms, dazu sind das gefärbte und ungefärbte Erythrocyten- und das Seroelektropherogramm aufgezeichnet. In Tabelle XIV sind die wichtigsten Werte zusammengestellt.

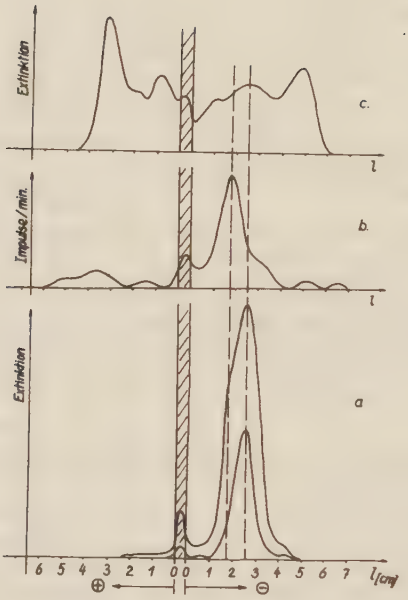

Abb. 19: Agarelektrophorese

a. Erythrocytenpherogramm (gefärbt und ungefärbt)

b. Radiopherogramm

c. Seropherogramm

(schraffiert: Auftragungsstelle)

Diskussion

Die mit der Radiochrom-Methodik gewonnenen Kurven der Aktivitätsabnahme im peripheren Blut zeigen im Gegensatz zu denen, die mit der Ashby-Technik oder anderen Markierungsmethoden gewonnen wurden, keinen linearen, sondern exponentiellen Abfall. Diese Beobachtungen wurden verschieden interpretiert:

Während Sutherland einen nicht linearen Verlauf der Chromkurven verneint, selbst einen exponentiellen Abfall nicht beobachten konnte, die von anderen Autoren gefundenen Exponentialkurven auf ein anderes methodisches Vorgehen zurückführt und auch die Annahme einer Elution des Markierungsisotops aus den Erythrocyten ablehnt, stellen Ebaugh, Emerson und Ross für den exponentiellen Abfall der Aktivitätskurven zwei Ursachen zur Diskussion: sowohl eine Elution des Markierungsisotops als auch eine unterschiedliche Bindungskapazität der Erythrocyten, abhängig von deren Lebensalter - ältere Erythrocyten sollen mehr Chrom binden als jüngere - können einen nicht linearen Abfall hervorrufen.

Solange es nicht möglich ist, Erythrocyten verschiedener Altersstufen voneinander abzutrennen, kann die Frage der unterschiedlichen Bindungskapazitäten nicht entschieden werden.

Unter der Annahme, daß die Chromkurven dann mit den Kurven der Differentialagglutination übereinstimmen, wenn sie für die Elution korrigiert werden, ließen sich beide

Arten von Kurven mathematisch folgendermaßen beschreiben: (Abb. 20)

Der lineare Abfall bei Anwendung der Methode nach Ashby vollzieht sich nach der Gleichung

$$N(t) = N_o(1 - \frac{1}{T}t) \quad . \qquad (1)$$

$N(t)$ = Anzahl der Fremderythrocyten zum Zeitpunkt t (= o bis 12o Tage)

N_o = Anzahl der Erythrocyten zum Zeitpunkt t = o

t = Zeit in Tagen

T = tatsächliche Erythrocytenlebensdauer (im Normalfall T = 11o bis 12o Tage)

Unter Berücksichtigung der Elution gehen daraus die Cr^{51}-Kurven hervor:

Bei einer einmaligen Elution von p % pro Tag ergibt sich die Gleichung

$$I(t) = I_o(1 - \frac{1}{T}t)(1 - \frac{p}{1oo})^t \quad ,$$

bei einer n-maligen Elution pro Tag

$$I(t) = I_o(1 - \frac{1}{T}t)(1 - \frac{p}{n\ 1oo})^{nt} \quad ,$$

bei stetiger Elution schließlich

$$I(t) = \lim_{n \to \infty} I_o(1 - \frac{1}{T}t)(1 - \frac{p}{n\ 1oo})^{nt}$$

$$= I_o(1 - \frac{1}{T}t) \lim_{n \to \infty} (1 + \frac{-p/1oo}{n})^{n\ t}$$

$$I(t) = I_o(1 - \frac{1}{T}t)\ e^{-pt/1oo} \quad . \qquad (2)$$

$A(t)$ = Aktivität zum Zeitpunkt t

A_o = Aktivität zum Zeitpunkt t = o

t = Zeit in Tagen

T = tatsächliche Erythrocytenlebenszeit

p = Elutionsrate in %

e = Basis der natürlichen Logarithmen

Für $t = T_{1/2}$ (scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit) wird aus Gleichung (2) der Ausdruck

$$\frac{1}{2} = \left(1 - \frac{T_{1/2}}{T}\right) e^{-pT_{1/2}/100} , \qquad (3)$$

aus dem man für variable Elutionsraten p und variable Erythrocytenlebenszeiten T die scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit $T_{1/2}$ errechnen kann. Da es sich um eine Gleichung höherer Ordnung handelt, wird nur der Weg der einfacheren graphischen Lösung gezeigt.
Die Umformung der Gleichung (3) liefert

$$2 - 2\frac{T_{1/2}}{T} = e^{pT_{1/2}/100} . \qquad (4)$$

Der Schnittpunkt der beiden Funktionen

$$y_1 = e^{pt/100} \qquad (5)$$

und

$$y_2 = 2 - 2\frac{t}{T} \qquad (6)$$

gibt dann die dazugehörige scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit $T_{1/2}$ zu verschiedenen p und T an.
In Abbildung 21 sind für verschiedene tatsächliche Ery-

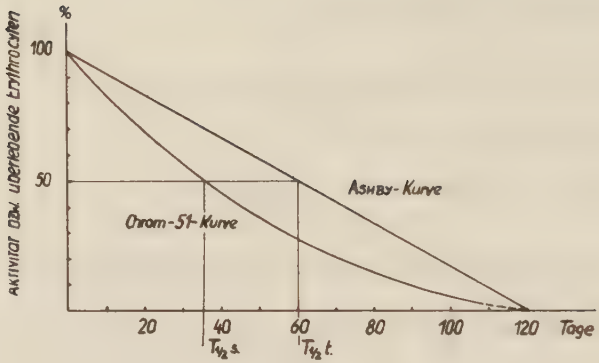

Abb. 20: Verhalten der markierten Erythrocyten im Blut bei Differentialagglutination (lineare Ashby-Kurve) und Cr^{51}-Methode (exponentielle Cr^{51}-Kurve) in Abhängigkeit von der Zeit.

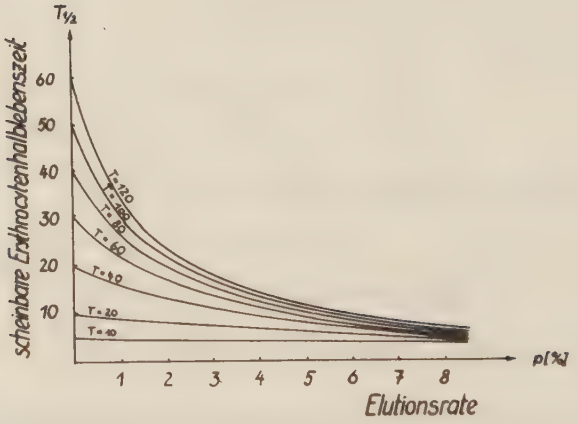

Abb. 21: Die gemessene scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit ($T_{1/2}$) als Funktion der Elutionsrate (p) für verschiedene tatsächliche Erythrocytenlebenszeiten T.

throcytenlebenszeiten T die mit der Radiochrommethode gemessenen scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeiten $T_{1/2}$ in Abhängigkeit von der Elutionsrate p angegeben. Man erhält für verschiedene tatsächliche Erythrocytenlebenszeiten T eine Schar von Kurven, die mit steigender Elutionsrate immer mehr konvergieren. Der Einfluß der Elutionsrate auf die gemessene scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit wird, wie aus dem Diagramm abzulesen ist, um so größer, je geringer die Elutionsrate ist. Dabei ist der Einfluß der Elutionsrate um so stärker, je mehr sich die tatsächliche Erythrocytenlebenszeit dem Normalwert von 11o bis 12o Tagen nähert, während bei extrem verkürzten Erythrocytenlebenszeiten T der Einfluß der Elution auf die gemessene, scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit $T_{1/2}$ immer geringer wird und schließlich vernachlässigt werden kann.

Die an einer Vielzahl von Normalpersonen bestimmte scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit von 25 bis 35 (27 bis 33) Tagen würde bei einer normalen tatsächlichen Erythrocytenlebenszeit von 12o (1oo) Tagen eine als normal zu bezeichnende Elution von 1,oo bis 1,85 (o,7o bis 1,55) % voraussetzen. Das stimmt mit den experimentell gewonnenen Daten der Literatur überein.

Die physiologische Elutionsrate ist so gering, daß sich geringe Schwankungen in diesem Bereich bei normaler oder nur gering verkürzter tatsächlicher Erythrocytenlebenszeit auf die gemessene scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit recht stark auswirken. Damit wird die Hauptfehler-

quelle der Radiochrom-Methode offensichtlich: Solange es nicht möglich ist, die individuelle Elutionsrate des Markierungsisotops zu bestimmen, bleibt es fraglich, ob eine verkürzte scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit auf einer tatsächlichen Verkürzung der Erythrocytenlebenszeit oder auf einer veränderten Elutionsrate beruht. Bei stark verkürzten tatsächlichen Erythrocytenlebenszeiten wird die Streubreite der gemessenen scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit bei einem gleichen Variationsbereich der Elutionsrate geringer sein. Die Genauigkeit der Radiochrom-Methode wird also immer größer, je geringer die tatsächliche Erythrocytenlebenszeit ist, sie nimmt sehr schnell ab, wenn die tatsächliche Erythrocytenlebensdauer sich normalen Wertem nähert.

Die in einigen Fällen von uns beobachteten, über der oberen Grenze des Normalbereiches von 35 Tagen liegenden scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeiten könnten mit diesem Phänomen ebenfalls eine Erklärung finden: Sie wären nicht zu deuten als eine Verlängerung der tatsächlichen Erythrocytenlebenszeit, sondern als eine Verminderung der Elutionsraten unter den normalen Bereich.

Daß die Elutionsrate keine umgebungsunabhängige Größe ist, konnte durch die Elutionsversuche gezeigt werden. Sowohl der Charakter der Aufschwemmungslösung als auch mechanische Faktoren scheinen die Elutionsrate zu beeinflussen.

Der Einfluß mechanischer Faktoren folgt aus physikalischen Uberlegungen, wenn man dem Elutionsphänomen ein Diffusionsgeschehen zu Grunde legt und den Konzentrationsgradienten der Aktivität in der Erythrocytenumgebung und die Konzentrationsänderung der Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit berücksichtigt. Aus neuerer Zeit stammende Angaben hierüber finden sich bei Kleine.

Darüber, wie sich der kolloid-chemische Charakter der Umgebungslösung auf die Erythrocyten auswirkt, ist noch wenig bekannt. Bei unseren Versuchen ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen Ringer- und Plasmaaufschwemmungen hinsichtlich der Geschwindigkeit der Aktivitätszunahme in der Suspensionslösung, die nur durch die Annahme einer unterschiedlichen Elutionsrate zu deuten sind. Zu denken wäre an eine Beeinflussung der elektrostatischen Membranverhältnisse (Helmholtzsche Doppelschicht), die eine Veränderung der Permeabilität auch für die Markierungssubstanz bewirken könnte.

Weiterer Versuche bedarf auch noch die Klärung der Frage nach dem Einfluß medikamentöser Faktoren auf die Elutionsrate.

Ein befriedigendes Ergebnis der Dialysierversuche konnte wegen der sich dabei ergebenden mathematischen Schwierigkeiten nicht erzielt werden. Prinzipiell ist es möglich, auf diesem Weg die Elutionskonstante zu bestim-

men. Allerdings bedarf es noch eingehender Standardisierungsarbeiten. Aber auch diese Methode vermag nur Daten für die Elutionsrate bei in vitro-Versuchen zu liefern, eine Bestimmung der in vivo-Elution ist noch nicht möglich.

Erwähnenswert erscheint weiter die Tatsache, daß bei genügend hoher spezifischer Aktivität der Chromatlösung auf ein Waschen der Erythrocyten zur Entfernung der Plasmaaktivität verzichtet werden kann, da sie sehr gering ist. Außerdem stellt die Waschprozedur eine erhebliche Traumatisierung der Erythrocyten dar, denn schon nach der fünften Waschung ist eine relativ große Hämolyserate zu beobachten. So vorgeschädigte Erythrocyten fallen nach der Reinjektion der Erythrocyten im Organismus einem vorschnellen Abbau anheim, so daß ein nicht normaler Aktivitätsabfall innerhalb der ersten Tage auftritt, der die Auswertung der Chromkurven erheblich stören kann.

Präparative Untersuchungen an markierten Erythrocytenhämolysaten von Gray und Sterling; Necheless, Weinstein und Le Roy; sowie von Schmitt, Schmidt, Matthes und Keiderling zeigten, daß der größte Teil der Aktivität am Globin des Hämoglobins nach Abtrennung der Hämatinkomponente mit Salzsäure nach Darkan zu finden ist. Im Hämatin selbst sind nur geringe Aktivitätsmengen, Im Erythrocytenstroma 2 bis 2o % der Aktivität nachweisbar.

Bei der elektrophoretischen Auftrennung markierter Erythrocytenhämolysate ließen sich ähnliche Verhältnisse nachweisen: Läßt man die an der Auftragungsstelle liegengebliebene und die anodisch gewanderte Aktivität unberücksichtigt, so finden sich 92 % der reduzierten Gesamtaktivität im Bereich des Hämoglobingipfels wieder. Interessant erscheint nun die Tatsache, daß sich die Aktivität elektrophoretisch auf zwei Fraktionen innerhalb der Hämoglobinfraktion verteilt. Dabei enthielt die mit der größeren Geschwindigkeit wandernde Fraktion 16 % der Aktivität und stimmte mit dem Hämoglobingipfel des Erythrocytenpherogramms überein, während der Aktivitätshauptgipfel mit 76 % der reduzierten Gesamtaktivität sich in den aufsteigenden Schenkel der Hämoglobinfraktion projizierte. Beide Schenkel der Hämoglobinfraktion zeigten ein asymmetrisches Verhalten, so daß es möglich war, daraus eine Unterfraktion innerhalb der Hämoglobinfraktion zu konstruieren, die mit der Aktivitätshauptfraktion zusammenfiel. Es scheint also innerhalb der Hämoglobinfraktion eine sich durch ihren Massen-Ladungsquotienten gering unterscheidende Fraktion zu existieren, die ca. Dreiviertel der Aktivität bindet, während sich die restliche Aktivität auf die gesamte Hämoglobinfraktion verteilt.

Schon in älteren Arbeiten wurde gelegentlich auf das Auftreten hämolytischer Syndrome bei hämatologischen Systemerkrankungen hingewiesen. (Literatur bei Lambers und Kloss). Neuere Ergebnisse unter Verwendung von Isotopenverfahren lieferten Berlin und Lawrence; Necheless, Weinstein und Le Roy; Nathan und Berlin; Whitelaw, Evelyn, Solvonek und Tang; Desforges, Ross und Moloney.

Überblickt man die Ergebnisse dieser Arbeit über das Verhalten der Erythrocytenhalblebenszeit bei hämatologischen Systemerkrankungen, so ergibt sich in über 6o % der Fälle eine verkürzte bis stark verkürzte Erythrocytenhalblebenszeit. Eine starke Verkürzung der Erythrocytenhalblebenszeit unter 15 Tage findet sich gehäuft bei akuter und chronischer Myelose und bei Retikulosen. Eine Abhängigkeit der beobachteten scheinbarem Erythrocytenhalblebenszeit vom Alter des Patienten besteht nicht (Miescher, Berger, Gilardi und Hegglin). Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit und den Daten des weißen Blutbildes (Leucocyten, Lymphocyten) zur Zeit der Untersuchung nachgewiesen werden. Ein feinerer Maßstab für die Schwere einer myeloischen oder lymphatischen Leukämie ist bei der bekannten erheblichen zeitlichen Schwankung der Zellzahlen der myeloischen und lymphatischen Reihe das Verhalten der Erythrocyten.

Die bei einer großen Anzahl von Fällen zu beobachtende Anämie kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden: Neben einer Verdrängung oder toxischen Schädi-

gung des erythropoetischen Systems kann ein Eisenmangel und schließlich ein serogener hämolytischer Prozeß vorliegen. Ferner besteht die Möglichkeit einer mehr oder weniger ausgesprochenen megaloblastischen Umwandlung des Knochenmarkes bei Vitamin B_{12}-Mangel. Schließlich kann auch eine vermehrte erythroklastische Aktivität der Milz im Spiel sein.

In 48 % der Fälle ließ sich eine Anämie unterschiedlichen Ausmaßes feststellen, die fast immer normochromen Charakters war. (Der Färbeindex zeigte in 96 % der Fälle ein normales Verhalten, nur in 4 % war er nach der hypochromen Seite hin verschoben).

Eine gewisse Abhängigkeit der Erythrocytenzahlen von der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit läßt sich, wie Abbildung 22 zeigt, nachweisen. Dabei ergeben sich - ohne Berücksichtigung der Fälle mit verlängerter scheinbarer Erythrocytenhalblebenszeit - im wesentlichen drei Konstellationen:

1. 19,3 % der in dieser Aufstellung berücksichtigten Fälle zeigten bei normaler Erythrocytenhalblebenszeit normale Erythrocytenzahlen im peripheren Blut, so daß hier die Annahme einer ungestörten Erythropoese gerechtfertigt erscheint (Gruppe A).
2. In 23,3 % der Fälle dagegen findet sich bei normalen Erythrocytenzahlen eine verkürzte Erythrocytenhalblebenszeit. Man muß hier trotz der verkürzten Verweildauer der Erythrocyten im peripheren Blut einen

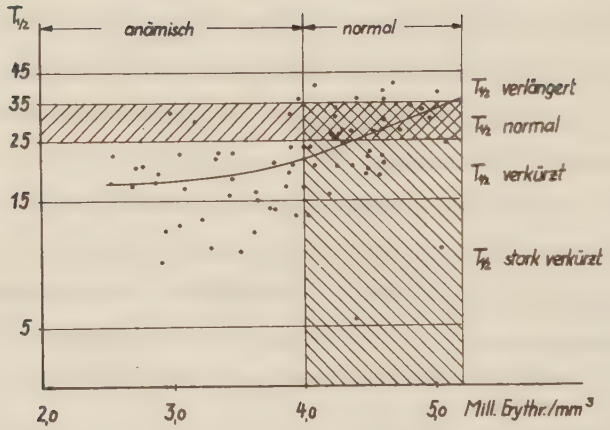

Abb. 22: Die scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit ($T_{1/2}$) in Abhängigkeit von den Erythrocytenzahlen.

noch intakten Kompensationsmechanismus medullärer oder extramedullärer Blutbildungszentren im Sinne einer vermehrten Neubildung annehmen, welcher einer Abnahme der Erythrocyten im peripheren Blut entgegenwirkt (Gruppe B).

3. 42,5 % der Fälle zeigen bei verminderten Erythrocytenwerten im peripheren Blut in 3o % der Fälle eine Verkürzung (Gruppe C), in 12,5 % eine starke Verkürzung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit (Gruppe D). Hier ist offensichtlich die Erythropoese so sehr gestört, daß sie die verstärkte Hinfälligkeit der Erythrocyten nicht mehr durch Hyperregeneration ausgleichen kann, vermutlich kommen dazu noch komplizierende serologische Faktoren, etwa antierythrocytäre Antikörper oder eine gesteigerte erythroklastische Tätigkeit der Milz.

4. Nur 6 Fälle liegen, werden die verlängerten Erythrocytenhalblebenszeiten nicht berücksichtigt, außerhalb dieser Gruppen. Drei davon zeigen bei normaler Erythrocytenhalblebenszeit verringerte Erythrocytenwerte im peripheren Blut (Gruppe E), hier könnte eine Ausschwemmungshemmung der Erythrocyten angenommen werden, die restlichen drei Fälle zeigen stark verkürzte scheinbare Erythrocytenhalblebenszeiten bei normalen Erythrocytenwerten (Gruppe F), eine exzessive Hyperregeneration könnte als Erklärung dienen.

Vergleicht man damit die Sternalmarkbefunde, so lassen

sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen. In allen Gruppen überwiegen die Zeichen einer verminderten bis fehlenden Erythropoese. Lediglich in der Gruppe A häufen sich die Befunde mit einer normalen oder gesteigerten Erythropoese. Wegen der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Markbefunde können diese Angaben aber nicht repräsentativ sein. Außerdem muß bedacht werden, daß ein mikroskopischer Ausschnitt aus dem Sternalmark nicht Auskunft über die Funktion des gesamten roten Markes geben kann und der Einfluß extramedullärer Zentren auf die Erythrocytenwerte des peripheren Blutes mit der Knochenmarkpunktion nicht abgeschätzt werden kann.

Die Bestimmung der Erythrocytenhalblebenszeit mittels der Chrommethode vermag also Wesentliches bei der Aufdeckung feinerer Störungen des Erythrocytenumsatzes zu leisten, wenn gleichzeitig die Daten des roten Blutbildes berücksichtigt werden. Werden diese nur allein beurteilt, so kann noch ein normaler Erythrocytenumsatz vorgetäuscht werden, während tatsächlich schon eine Störung im Sinne einer verkürzten Lebensdauer vorliegt, die durch einen Hyperregenerationsmechanismus verschleiert wird.

Die Frage nach den Ursachen der verkürzten Halblebenszeiten - korpuskulär oder serogen bedingt - ist mit der von uns geübten Methode nicht zu beantworten. Die Klä-

rung kann mit der Übertragung chromierter Patientenerythrocyten auf einen gesunden Empfänger und mit der Übertragung chromierter Erythrocyten eines gesunden Spenders auf einen erkrankten Empfänger erreicht werden. Eine verstärkte Abbaurate im ersten, aus ärztlichen Gründen nicht realisierbaren Fall spräche für eine korpuskuläre Minderwertigkeit der Erythrocyten, tritt sie im zweiten Fall auf, müssen serogene Faktoren oder eine Hypererythroklasie der Milz angenommen werden. Die Unterscheidung zwischen den beiden letztgenannten Faktoren gelingt durch die Übertragung der Erythrocyten auf milzlose, aber sonst gesunde Menschen, wobei die obengenannte Einschränkung zu berücksichtigen wäre (Strumia, Taylor, Sample, Colwell und Dugan; Hollingworth; Mollison und Veall; Cooper, Stroebel und Owen; Harris, Mc Allister und Prankard; Gehrmann u.a.).

Der serologische Nachweis antierythrocytärer Antikörper mit dem Coombs-Test ist nur selten zu führen. Einzelbeobachtungen und Untersuchungen an umfangreicherem Patientenmaterial ergaben aber, daß besonders bei Erkrankungen des lymphatischen Systems ein Überwiegen hämolytischer Syndrome im Vergleich zu myeloischen Systemerkrankungen beobachtet werden konnte. Man nimmt als Ursache das Auftreten antierythrocytärer Antikörper an, die durch eine gesteigerte lymphatische Aktivität oder eine allgemeine RES-Aktivierung entstehen sollen. Gemessen an der Häufigkeit verkürzter und

stark verkürzter Halblebenszeiten konnte bei vorliegenden Untersuchungen kein wesentlicher Unterschied zwischen myeloischen und lymphatischen Leukämieformen gefunden werden, ebenso ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen chronischer und akuter Myelose.

Eine andere Möglichkeit, Aussagen über eine vermehrte Hämolyse oder Erythroklasie treffen zu können, besteht in der Oberflächenaktivitätsmessung über Leber und Milz (Jandl, Greenberg, Tonemeta und Castle; Korst, Clatanoff und Schilling; Hughes-Jones und Szur; Fieschi, Tizianelli und Pannacciullio; Wolf und Witte). Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, diese Messungen systematisch bei allen hier untersuchten Patienten vorzunehmen. Man kennt heute drei Formen der gesteigerten Hämolyse: die lienale, die lienal-hepatische und die ubiquitär-intravasale Form. Bei all jenen Formen, wo keine Speicherung der Markierungssubstanz stattfindet, werden die zerfallskorrigierten Impulswerte, die über beiden Organen gemessen werden, parallel den Aktivitätskurven des Blutes abfallen, sie geben den Aktivitätsgehalt des Milz- und Leberblutes wieder. Findet dagegen eine Speicherung in beiden oder einem von beiden Organen statt, so kommt es zu einem absoluten oder im Vergleich zur absinkenden Blutaktivität relativen An-st stieg der Oberflächenaktivität, aus dem sich qualitative Aussagen über die erythroklastische Aktivität und Speicherungsfähigkeit beider Organe treffen lassen.

Interessant erscheint die Häufung von verlängerten scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeiten in der Gruppe der Fälle mit Lymphogranulomatose. In 9 Fällen von 88 untersuchten wurde eine verlängerte Erythrocytenhalblebenszeit gefunden. Davon entfallen allein fünf auf die Gruppe der Lymphogranulomatose. Die restlichen Fälle verteilen sich auf die Gruppen der Fälle mit akuter Myelose (1),lokalen Tumoren (1) und Lymphadenose (2).

Eine Deutungsmöglichkeit des Auftretens verlängerter scheinbarer Erythrocytenhalblebenszeiten besteht in der Annahme einer verringerten Elutionsrate des Markierungsisotops aus den Erythrocyten bei normaler tatsächlicher Erythrocytenlebensdauer. Ob diese Elutionsminderung auf noch unbekannten Änderungen im Kolloidchemismus der Erythrocytenmembran und ihrer Umgebung oder auf dem Einfluß medikamentöser Faktoren beruht, ist ungewiß. Dafür könnte sprechen, daß 9 Fälle von Lymphogranulomatose, die eine scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit von über 3o Tagen zeigten, mit Leukeran behandelt wurden. Drei von ihnen zeigten eine scheinbare Erythrocytenhalblebenszeit von über 35 Tagen. Aber auch drei Fälle mit einer verlängerten scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit von über 4o Tagen aus anderen Gruppen erhielten zur Zeit der Untersuchung Leukeran.

Klärung bedarf auch die Frage, woher die im Urin erscheinende Aktivität stammt. Grundsätzlich bestehen

drei Möglichkeiten der Herkunft:

1. Sie entstammt dem nicht erythrocytengebundenen Chromat, da auf eine Waschung der Erythrocyten nach abgeschlossener Chromierung aus schon dargelegten Gründen verzichtet wurde.
2. Sie entstammt der beim Abbau der Erythrocyten frei werdenden Aktivität.
3. Sie entstammt der physikalischen Elution des Markierungsisotops.

Eine gewisse Analyse der in Abbildung 12 wiedergegebenen Ausscheidungskurve des Isotops im Urin ist durch Umzeichnen in ein halblogarithmisches Raster möglich (Abb. 23). Dem Uberschuß an ausgeschiedener Aktivität der ersten Tage folgt ein linear verlaufender Kurvenabschnitt, der einem exponentiellen Abfall der Urinausscheidung entspricht. Etwa vom 2o. Tag an kommt es zu einem erneuten Ansteigen der ausgeschiedenen Aktivität, die sich schließlich auf ein relativ konstantes Niveau einspielt.

Der anfängliche Aktivitätsüberschuß ist, das geht aus der semilogarithmischen Darstellung besser hervor, dem linear verlaufenden Kurvenabschnitt aufgesetzt und dürfte auf die Ausscheidung des nicht erythrocytengebundenen Chromats zurückgehen.

Schwieriger ist die Deutung der übrigen Kurvenabschnitte. Für den Fall, daß die im Urin erscheinende Aktivität dem Abbau der chromierten Erythrocyten entstammt, läßt sich die zu erwartende Ausscheidungskurve durch folgende Über-

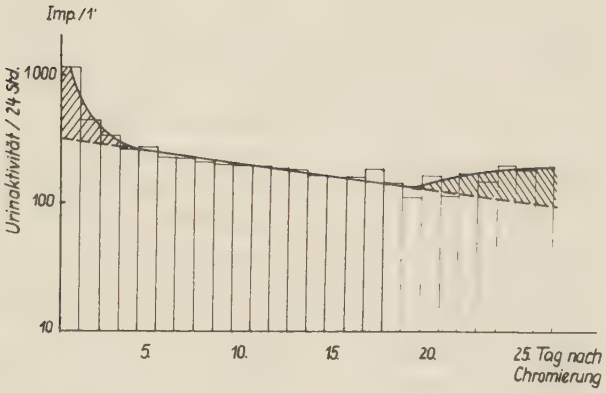

Abb. 23: Semilogarithmische Darstellung der Aktivitätsausscheidung im Urin (Mittelwerte) in Abhängigkeit von der Zeit.

legung theoretisch vorraussagen:

Funktionstüchtige erythropoetische Zentren werden zur Aufrechterhaltung eines konstanten Erythrocytenspiegels im peripheren Blut bei einer konstanten Abbaurate der Erythrocyten, wie sie unter nicht extrem pathologischen Verhältnissen zu erwarten ist, eine konstante Zahl von Erythrocyten in der Zeiteinheit ausschwemmen. Jeder Erythrocyt wird - sieht man von zufälligen äußeren Faktoren und einer gewissen Streubreite der Einzellebenserwartung der Erythrocyten ab - eine seiner Lebensdauer entsprechende Zeit im peripheren Blut verbringen. Die Gesamtzahl der Erythrocyten wird sich also zu jedem Zeitpunkt zu gleichen Anteilen auf die verschiedenen Altersstufen verteilen, die Kurve der Häufigkeitsverteilung in Abhängigkeit von den Lebensaltern wird im Idealfall die Form eines Rechteckes besitzen (zufällige Schwankungen in der Lebenserwartung wirken sich nur am Ende der Kurge als eine Verschleierung des rechteckigen Verlaufes aus und sollen hier nicht berücksichtigt werden). Da durch die ständige intravasale Bewegung eine hinreichend genügende Durchmischung der einzelnen Altersstufen der Erythrocyten anzunehmen ist, wird auch die Kurve der Altersverteilung der zur Chromierung gelangenden Erythrocyten der obigen Verteilungskurve ähnlich sein und die Abbaurate der chromierten Erythrocyten ebenfalls konstant sein müssen. Die unter diesen Voraussetzungen im Urin erscheinende Aktivität müßte deshalb unter Berücksichtigung des natürlichen Zerfalls des Markierungsisotops ebenfalls einen konstanten Wert besitzen. Die Kurve der Aktivitätsausscheidung müßte also parallel zur Zeitachse verlaufen. Bestimmt man die Halbwertzeit des exponentiellen Abfalls der Urinaktivität, so erhält man in unserem Fall eine Halbwertzeit von 18 Tagen. Das arithmetische Mittel der scheinbaren Erythro-

cytenhalblebenszeiten der Patienten, bei denen diese Untersuchungen vorgenommen wurden, beträgt 21,8 Tage. Beide Kurven verlaufen also nahezu parallel.
Wir halten deshalb weiter an unserer Arbeitshypothese fest, daß der exponentielle Teil der Ausscheidungskurve durch die Elution des Markierungsisotops bedingt ist. Diese Betrachtungsweise setzt die Annahme voraus, daß das durch den Erythrocytenabbau frei werdende Chrom an der Stelle des Erythrocytenabbaus für eine gewisse Zeit festgehalten wird. Hierfür scheint der um den 2o. Tag herum einsetzende Anstieg der Urinaktivität zu sprechen, der sich auf ein konstantes Niveau einstellt.
Daß die Aktivität, die im Bereich des exponentiellen Abfalls der Kurve ausgeschieden wird, nicht dem Abbau der Erythrocyten entstammt, kann auch daraus geschlossen werden, daß eine Abhängigkeit der Mittelwerte der Urinaktivitäten, die bei allen Probanden für bestimmte Zeitspannen (8. bis 14. Tag (Abb. 13) und 17. bis 22. Tag (Abb. 14)) errechnet wurden, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß alle drei eingangs aufgeführten Quellen der Urinaktivität am Zustandekommen der Ausscheidungskurven beteiligt zu sein scheinen:
Die nicht erythrocytengebundene injizierte Aktivität erscheint in den ersten Tagen, es folgt die Phase der elutionsbedingten Urinaktivität, die schließlich von der dem Erythrocytenabbau entstammenden Aktivität überlagert wird.

Zusammenfassung

1. Die Markierung körpereigener Erythrocyten mit Natrium-Cr^{51}-Chromat erlaubt die Bestimmung der sogenannten "scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit" im Organismus des Probanden. Der Normalbereich liegt zwischen 27 und 33 Tagen. Der gegenüber der tatsächlichen Lebensspanne (11o bis 12o Tage) kürzere Wert kann bedingt sein durch eine physikalisch-chemische Elution des Isotops aus den Erythrocyten oder durch eine unterschiedliche Bindungskapazität verschieden alter Erythrocytenpopulationen zum Zeitpunkt der Markierung.

2. Untersucht wurden im klinischen Teil der Arbeit 88 Patienten mit malignen Erkrankungen des hämatopoetischen bzw. reticulohistiocytären Systems. Der Mittelwert der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit aus allen untersuchten Fällen fand sich mit 22,5 Tagen gegenüber der Norm signifikant erniedrigt. Bei der Aufschlüsselung der Fälle auf einzelne Krankheitsgruppen (akute und chronische Myelose, Lymphadenose, Lymphogranulomatose, maligne Retikulose,sowie Lymphosarkom, Retothelsarkom und Plasmocytom) war besonders bei Erkrankungen des leucocytären und retikulären Systems eine starke Verminderung der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit zu beobachten. (Der Mittelwert der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit bei akuter

und chronischer Myelose betrug mit 19,9 bzw. 2o,2 Tagen 67 %, bei Fällen von Retikulose mit 16,9 Tagen nur 57 % des Normalwertes.)
An Hand der Beziehung zwischen den werten der scheinbaren Erythrocytenhalblebenszeit und den Erythrocytenzahlen des peripheren Blutes wird der Pathomechanismus der Anämie bei hämatologischen Systemkrankheiten besprochen.

3. Oberflächenaktivitätsmessungen über Leber und Milz zur Bestimmung der lokalen erythroklastischen Aktivität ließen meist einen lienalen oder hepatolienalen Speicherungstyp erkennen. Fälle, bei denen keine Organaktivitätsspeicherung erfolgte, waren selten.
Obwohl eine statistische Sicherung wegen der geringen Fallzahl in den Einzelgruppen nicht möglich war, scheint der Beginn der Speicherung proportional der relativen Erythrocytenlebensspanne, die Intensität der Speicherung ihr umgekehrt proportional zu sein.

4. Ein Zusammenhang zwischen Größe der Aktivitätsausscheidung im Urin und scheinbarer Erythrocytenhalblebenszeit konnte statistisch ausgeschlossen werden. Auf die initiale Ausscheidung nicht erythrocytengebundenen Chromats folgt die Phase der wahrscheinlich elutionsbedingten Urinaktivität, bis schließlich die dem Erythrocytenabbau entstammende

Aktivität im Urin erscheint.

5. In experimentellen Untersuchungen wurde der Einfluß von mechanischen, kolloidchemischen und medikamentösen Faktoren auf die Elutionsrate des Markierungsisotops geprüft.
Mit einer einfachen Dialysieranordnung ist es prinzipiell möglich, die Elutionsrate des Markierungsisotops in vitro quantitativ zu bestimmen. Der Umfang des mathematischen Hilfsapparates, der über den Rahmen dieser Arbeit hinausging, erlaubte nur, die Methode im Prinzip zu erläutern.

6. Bei der elektrophoretischen Auftrennung markierter Erythrocytenhämolysate im Agar-Milieu zur Bestimmung der Cr^{51}-tragenden Hauptfraktion konnte die Hauptmenge der Markierungssubstanz in der Hämoglobinfraktion wiedergefunden werden. Eine Übereinstimmung des Aktivitäts- und Hämoglobingipfels bestand nicht. Das asymmetrische Verhalten der beiden Schenkel des Hämoglobingipfels läßt auf das Vorhandensein einer chromathaltigen Unterfraktion innerhalb der Hämoglobinfraktion schließen.

7. An Hand einer Gleichung für den Aktivitätsabfall im Blut nach Radiochromierung unter Berücksichtigung der Elutionsrate wurde der Einfluß dieser Größe auf die gemessene scheinbare Erythrocyten-

halblebenszeit bei verschiedenen tatsächlichen Erythrocytenlebensspannen diskutiert.

8. Die klinischen und experimentellen Befunde wurden den in der Literatur vorhandenen Ergebnissen gegenübergestellt, in ihrer Aussagefähigkeit kritisch geprüft und ihre Bedeutung für die Klärung sekundärer Anämien bei hämatologischen Systemerkrankungen besprochen.

Tabelle I

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T^{\frac{1}{2}}$ (Graph.) (in Tagen)	$T^{\frac{1}{2}}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retikuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
1	K.H.	58	m.	19,o	2o,o	1o5/145	2,22 3,33	-	55 7o	21 8oo 1o7 2oo	45 37o 46 62o	2-3 QF	-	-
2	B.W.	14	m.	31,5	36,o	64/117	3,o2 4,93	3	54 1o2	154 2oo 5 5oo	3o 2oo	1-2 QF	1 QF	-
3	F.H.	21	m.	21,o	23,o	13o/148	2,73 2,34	-	57 49	1o8 4oo	1o 92o	-	3 QF	Hals
4	S.R.	21	m.	21,o	15,5	64/12o	4,14 2,77	-	78 58	5 1oo 9oo	28 98o 19 3oo	-	-	Hals Axilla
5	T.G.	23	w.	15,o	17,3	86/135	2,94 2,85	4	63 6o	4 4oo 3 85o	58 6oo 76 95o	-	-	-
6	G.F.	79	m.	15,2	15,o		3,59 3,76	-	74 78	92 6oo 51 6oo	136 42o 6o 16o	-	-	-
7	Z.H.	24	m.	23,o	22,4	76/118	3,79 3,16	1	78 65	54 ooo 26 4oo	41 2oo 31 6oo	-	-	-
8	S.F.	59	m.	12,5	13,1	35/ 73	4,o6 3,97	-	8o 83	2 7oo 1 25o	113 2oo 2o1 85o	-	-	-
9	E.B.	14	w.	23,8	23,5	1/ 4	3,36 4,46	-	7o 91	27 35o 1 64o	2o 16o	-	-	-
1o	E.B.	14	w.	18,7	18,7									

Tabelle I (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T_{1/2}$ (graph.) (in Tagen)	$T_{1/2}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retikuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
11	E.B.	15 w.	12,5	12,0			3,99	8	72	13 156	15 960	-	-	-
									55	120 000	12 456			
12	S.A.	42 m.	30,3	29,1				-						
13	S.A.	25 m.	12,5	13,9		65/115	3,90	-	83	48 300	95 300	1 QF	ext.	-
							3,68		78	25 000	95 680			
14	A.K.	22 m.	27,0	27,3		107/129	4,12	-	84	7 150	70 040	2 QF	2 QF	Hals Leisteng.
							4,63		97	3 900	91 650			
15	A.K.	23 m.	23,0	30,0			2,34	-	80	1 350	53 820	2 QF	2 QF	Hals Leisteng.
							3,65		76	5 800				
16	D.J.	45 m.	8,8	8,8		145/161	2,69	-	59	29 900	134 500	3 QF	-	Hals
							3,15		65	54 600				
17	V.H.	36 w.	40,0	16,6		11/ 40	3,01	43	62	79 400	91 800	2 QF	4 QF	-
			10,8				3,06		62	6 200	114 180			

Tabelle II

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T_{\frac{1}{2}}^{Fe}$ (graph.) (in Tagen)	$T_{\frac{1}{2}}^{Fe}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retikuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
1.	K.H.	49	w.	18,2	19,8	145/170	1,42 - 46 2,73 63			41 800 48 000	-	-	-	-
2.	B.G.	57	m.	19,6	20,5	43/ 85	4,62 - 96			57 800 62 000	195 040	-	-	-
3.	W.G.	62	w.	18,1	18,7		4,43 - 90 5,20 100			141 800 4 300	209 090			
4.	S.K.	57	w.	22,5	20,1		4,03 - 89 4,43 92			4 900 4 430				
5.	G.W.	43	m.	12,0	11,4	16/ 50	3,61 3 65 4,10 89			14 450 4 350	258 860			
6.	M.K.	38	w.	13,5	12,6		3,74 79 2,73 7 43			14 800 4 300	37 260			
7.	A.J.	63	m.	17,0	16,9	21/ 24	2,98 - 61 2,43 50			475 200 54 400	102 200 201 410			
8.	D.D.	49	w.	14,0	17,5	27/ 68	2,3914 54 3,34 72			2 100 8 900	32 120 31 240	-	-	Hals
9.	L.J.	76	m.	19,0	17,9	22/ 49	4,1817 89 2,7532 58			44 200 12 450	62 700 104 000	-	-	Hals
10.	F.J.	35	w.	23,0	26,9									
11.	M.C.	31	w.	30,0	30,7	33/ 73	4,0612 84 4,44 3 92			121 600 14 280	195 250 128 240	3 QF	1 QF	Hals

Tabelle II (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T_{1/2}$ (graph.) (in Tagen)	$T_{1/2}$ (nuk.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retikuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
12.	B.F.	32	w.	2o,5	21,5	35/ 70	2,56	-	62	232 ooo	76 8oo	2-3 QF	-	-
							4,12		83	37 6oo	16o 24o			
13.	B.H.	49	m.	27,o	29,7	53/ 8o	2,4o	-	54	53 3oo	13 25o	5 QF	5 QF	-
							3,97		77	13 4oo	26 6oo			
14.	P.L.	44	w.	19,8	18,9	5o/1o5	2,98	-	61	145 8oo	232 4oo	2 QF	5 QF	-
						15/ 25	2,81		55	8 85o				
15.	H.H.	22	m.	26,7	26,4	8/28	4,23	-	82	134 8oo	253 8oo	2 QF	3 QF	-
							4,33		81	6 ooo	173 2oo			
16.	H.H.	57	w.	11,2	13,2		3,52	-	68	248 6oo	274 56o	3 QF	7 QF	Hals
							4,38		78	2o 4oo	345 23o			

Tabelle III

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T^{\frac{1}{2}}_{\frac{1}{2}}$ (graph.) (in Tagen)	$T^{\frac{1}{2}}_{\frac{1}{2}}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Reticuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Lymphocyten (%)	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
1	S.R.	69 w.	18,5	19,5	36/ 57	4,5o	- 95		21 6oo 6 7oo	82 33	70 5oo 77 83o	-	1 QF	Hals
2	B.K.	56 w.	21,6	2o,o	7/ 2o	4,65 4,23	- 96 87		44 8oo 8 25o	79 25	1o7 5oo	-	-	Hals Leisten
3	K.R.	69 m.	28,4	3o,3	15/ 44	3,o7 3,53	7 57 73		71o ooo 76 ooo	93 75	57 ooo 31 77o	-	-	Hals Axilla
4	S.K.	56 w.	33,o	27,4	9/ 2o	4,33 4,88	- 89 93		86 6oo 5 3oo	81 27	138 75o	1 QF	1 QF	Hals
5	B.H.	41 m.	4o,o	4o,8		4,55 4,74	- 91 7 97		158 4oo 43 2oo	95 87	114 3oo 1o4 28o			
6	G.H.	54 m.	18,2	18,8	6/ 22	4,49	- 9o		21 8oo 14 35o	7o 49		-	2 QF	Hals Axilla
7	G.H.	54 m.	27,2	24,5	7/16	5,o9	8 1oo		12 9oo 16 ooo	6o 33		-	2 QF	Hals Axilla
8	S.W.		1o,8	1o,8										
9	G.B.	62 m.	32,7	32,7	5/ 1o	4,76 5,o7	- 95 94		158 8oo 1o 2oo	85 68		-	-	-

Tabelle III (Fortsetzung)

lfd. Nr.	Name	Geschlecht	Alter	$T_{1/2}$ (graph.) (in Tagen)	$T_{1/2}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retikuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Lymphocyten (%)	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
10	F.W.	m.	59	25,4	25,7	44/ 91	3,70 4,79	-	64 90	30 400 3 700	75 32	113 000 45 100	1 QF	6 QF	Axilla Leisten
11	F.W.	m.	59	47,0	46,9										
12	F.W.	m.	61	23,4	22,7		4,56 4,47	-	80 83	23 300 8 350	50 66	146 420 98 840	-	7 QF	Hals Axillen Leisten
13	V.K.	m.	50	20,2	21,6	4/ 12	4,50	-	95	26 600	76	148 500	-	-	Axilla Leisten
14	W.H.	m.	75	15,5	15,9		4,20	-	81	5 350	45		-	-	Hals Axilla

Tabelle IV

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T^3 1/2$ (graph.) (in Tagen)	$T^3 1/2$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retículoc. (%)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
1	F.G.	16	w.	35,5	36,0	10/ 26 5/ 16	4,88 4,37	-	96 90	7 200 8 350	107 360 43 700	-	-	Hals
2	H.J.	16	m.	32,0	30,2	72/104	4,97	-	97	14 250 6 200				Hals
3	O.J.	56	m.	31,0	31,6									
4	O.J.	57	m.	28,0	27,2		4,60 4,59	-	89 90	11 250 9 700	142 400 114 756	-	-	Hals
5	M.A.	20	w.	20,3	20,0	21/ 40 18/ 43	4,62 4,24	-	88 83	11 700 650				Hals Leisten
6	R.J.	45	m.	18,5	18,8		3,97 3,81	- 8	80 72	10 800 8 000	252 700 121 900	-	-	Hals
7	L.L.	39	m.	38,5	40,2	115/133	4,04 3,97	6	88 73	20 800 24 400	163 660	-	-	Hals
8	K.R.	21	w.	5,0	5,5	130/147	4,40	-	94	31 400 5 000	206 800	2 QF	2 QF	-
9	L.J.			32,0	30,4									
10	S.F.			22,0	24,2									
11	A.L.	21	w.	26,5	27,0	56/ 85	4,54	-	94	8 400	113 500	-	-	Hals

Tabelle IV (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T_{1/2}$ (graph.) (in Tagen)	$T_{1/2}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (M111.)	Reticuloc.(%)	Hämoglobin(%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	M1lz	Lymphknoten
12	H.H.	2o m.		29,8	26,4	115/122 138/142	4,33 4,12	- 85 4 8o	8 4oo 7 1oo	22o 4oo	1 QF	1 QF	Hals
13	F.C.	17 w.		25,5	3o,8	133/14o 64/ 87	3,86	- 8o	19 9oo 11 8oo	428 46o	-	-	Leisten
14	L.M.	w.		11,3	15,6									
15	P.L.	22 w.		17,6	17,2		3,84 3,44	- 74 11 59	4 1oo 5 o2o	153 6oo 116 96o	1 QF	-	Hals	
16	K.G.	46 m.		1o,5	9,9	142/147	2,71 3,55	- 52 73	6 6oo 3 68o		-	-	Hals	
17	W.U.	23 w.		23,4	23,7	35/ 74	3,79 4,34	- 65 78	13 65o 11 8oo		-	-	Hals Axilla	
18	W.U.	24 w.		19,o	2o,9	38/ 8o	4,o3 3,54	- 73 74	13 8oo		5 QF	5 QF	Hals Axilla	
19	R.L.	27 w.		2o,1	2o,3	131/142	3,7o 4,46	- 73 9o	9 ooo 64 ooo		-	-	Leisten Hals Mediast.	
2o	W.H.	52 m.		27,o	27,1	39/ 7o	4,88 4,6o	- 93 93	11 4oo 6 45o	142 5oo 213 ooo	-	-	Hals	
21	K.G.	31 w.		35,o	38,3	47/ 8o	4,13 4,7o	- 88 9o	7 45o 5 65o		2 QF	3 QF	Abdomen	
22	S.E.	37 w.		31,o	34,o	55/ 94	4,8o 4,61	- 87 9o	12 6oo 6 25o		-	-	Hals	
23	W.C.	42 w.		36,5	38,2									

Tabelle V

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T_{1/2}$ (graph.) (in Tagen)	$T_{1/2}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retikuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
1	M.B.	19	w.	27,2	29,7	116/123	4,26	5 8o	8o	24 8oo 6 4oo		-	-	Hals
2	M.B.	2o	w.	25,5	23,7	115/137	3,24 4,2o	-	67 78	4 25o 7 95o		3 QF	1 QF	Hals Mediast.
3	F.K.	59	m.	33,o	33,1	9o/1o5 83/11o	4,7o 3,8o	- 1oo	8o	5 8oo 5 o4o		2 QF	-	Leiste
4	D.J.	79	m.	37,8	37,8	41/61	5,o3	- 98		1o 65o 6 5oo		2 QF	-	Hals
5	H.U.	6o	w.	28,4	28,6	48/ 86	4,14 4,49	- 9o	9o	6 45o 6oo	22 62o	-	-	Hals Leiste
6	D.F.	58	m.	21,1	22,2	95/125 1o6/137	3,67 2,46	- 74	53	4 2oo 1 8oo		-	-	-
7	D.F.	58	m.	17,4	17,4	112/146	2,46 3,o1	- 52	68	2 3oo 3 ooo		-	-	-
8	T.J.	76	m.	22,5	22,4	25/ 62 3o/ 63	3,47 3,26	- 74	65	5 54o 4 25o		-	-	Hals Mediast.
9	J.L.	43	w.	28,6	33,5	3o/ 6o	4,97 4,69	- 1o2	87	12 3oo 5 45o		-	-	Hals
1o	J.E.	43	w.	22,5	2o,3	45/ 75	4,34 3,51	- 89	7o	9 8oo 4 2oo		-	-	Hals

1, 2, 4, 5 Retothelsarkom
3, 6, 7 Plasmocytom
8, 9, 1o Lymphosarkom

Tabelle VI

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	$T^3_{1/2}$ (graph.) (in Tagen)	$T^3_{1/2}$ (num.) (in Tagen)	BKS (mm/h)	Erythrocyten (Mill.)	Retikuloc. (‰)	Hämoglobin (%)	Leucocyten	Thrombocyten	Leber	Milz	Lymphknoten
1	B.A.	43	m.	21,5	21,8	110/115 95/115	4,50 4,73	-	92 93	18 800 8 400		-	-	Hals
2	R.B.	69	w.	8,5	9,8	41/ 56	5,00 5,10	-	101 100	2 800 2 300	25 000 25 500	1 Qf	-	-
3	K.J.	57	m.	9,5	11,5	18/ 39 6/ 13	3,19 2,91	5 9	62 68	64 800 91 200	20 970 37 830	2 QF	3 Qf	Hals
4	S.K.	39	w.	15,4	16,9	25/40	4,16 4,21	-	82 82	4 400 8 900		-	3 QF	Hals
5	S.W.	66	m.	14,0	14,0	38/ 69	3,94 3,57	-	80 78	17 600 47 000	47 280 39 820	2 QF	2 QF	Kopf Hals
6	S.K.	59	w.	26,5	27,2									
7	R.M.	70	w.	16,8	16,7									
8	W.K.	60	m.	16,3	16,7	80/115	3,75 4,25	-	67 76	3 450 900	132 600 51 000	3 QF	-	-

Tabelle VII

1. Nr.	1. $T_{1/2}$	2. Speicher-typ	3. Milz a	3. Milz b	3. Milz c	4. Leber a	4. Leber b	4. Leber c	5. Tastbefund Milz	6. Tastbefund Leber
akute Myelose										
1	2o,o	lienal $^{+}$	3	15	34o^{++}	--	--	--	o.B.	2-3 QF
2	36,o	lienal $^{+}$	12	19	145^{++}	--	--	--	4-6 QF	4-5 QF
3	18,7	(lienal)$^{+}$	1	6	118	--	--	--	o.B.	o.B.
4	27,3	lienal	1	11	141	o	o	o	2 QF	2 QF
chronische Myelose										
5	19,8	lienal $^{+}$	19	29	166^{++}	--	--	--	o.B.	o.B.
6	26,7	lienal	7	14	164	o	o	o	3 QF	2 QF
Lymphadenose										
7	2o,o	lienal $^{+}$	3	17	16o	--	--	--	o.B.	o.B.
8	3o,3	lienal $^{+}$	16	26	18o^{++}	--	--	--	o.B.	o.B.
9	27,4	lienal	6	13	14o^{++}	o	o	o	RB	2 QF
1o	46,9	(lienal)$^{+}$	8	17	118	--	--	--	1,5 HB	RB
Lymphogranulomatose										
11	36,o	(lienal)$^{+}$	13	15	1o8	--	--	--	o.B.	o.B.
12	31,6	(lien.-hep.)	22	25	113	13	18	118	---	---
13	2o,3	lienal $^{+}$	6	13	26o^{++}	--	--	--	---	---
14	23,7	lienal $^{+}$	2	19	168^{++}	--	--	--	o.B.	o.B.
15	2o,9	lien.-hep.	1	15	2oo	1	8	135	1 HB	o.B.
16	2o,1	lien.-hep.	1	8	18o	12	15	18o	o.B.	o.B.
17	27,1	lien.-hep.	7	18	145	18	21	157	o.B.	o.B.
lokale Tumoren										
18	29,7	lienal $^{+}$	7	12	125	--	--	--	o.B.	o.B.
19	33,1	lien.-(hep.)	1	7	225	12	14	112	o.B.	2 QF
2o	37,8	ohne Sp.	o	o	o	o	o	o	---	---

Spalte 3a: Beginn der Speicherung in Tagen nach Reinjektion
Spalte 3b: Maximale Speicherung nach Reinjektion in Tagen
Spalte 3c: Maximale Speicherung in % der Organblutaktivität
Für die Spalten 4a,b,c gilt sinngemäß das gleiche

Tabelle VIII

Tag p.i.	Imp./1'/ 1 ooo ml	% der Akt. des 1.Tages	Tag p.i.	Imp./1'/ 1 ooo ml	% der Akt. des 1.Tages
1	1 177	1oo,o	14	166	14,1
2	437	37,2	15	162	13,8
3	335	27,7	16	164	14,o
4	258	22,o	17	189	16,1
5	27o	23,o	18	151	12,5
6	23o	19,6	19	11o	9,4
7	228	19,4	2o	184	15,7
8	214	18,2	21	112	9,5
9	211	17,9	22	176	15,o
1o	2o7	17,6	23	154	13,1
11	212	18,o	24	2o4	17,4
12	193	16,4	25	173	14,7
13	191	16,3	26	186	15,8

Tabelle IX

Nr.	$T_{1/2}$	3 M_1	3 M_2	Nr.	$T_{1/2}$	3 M_1	3 M_2
1	16,3	534	366	16	21,8	739	138
2	32,7	453	3o6	17	31,9	516	-
3	25,8	747	396	18	28,1	1oo	-
4	21,5	642	-	19	22,o	256	-
5	16,7	861	777	2o	1o,6	1232	-
6	13,2	723	52o	21	15,9	627	-
7	26,6	225	189	22	2o,2	6oo	-
8	27,2	72o	591	23	19,6	1146	-
9	23,7	64o	8o7	24	26,4	46o	433
1o	22,7	927	69o	25	21,3	323	263
11	38,2	279	328	26	14,4	1335	-
12	24,5	776	-	27	38,o	622	5o3
13	26,5	422	-	28	3o,3	264	-
14	8,8	6o9	537	29	21,6	532	-
15	2o,2	384	2o7				

Tabelle X

n	I Plasma stehend		II Ringer stehend		III Plasma rotierend		IV Ringer rotierend	
	$T_{1/2}$	%	$T_{1/2}$	%	$T_{1/2}$	%	$T_{1/2}$	%
1	134,o	1oo	78,5	58,6	97,o	72,4	39,5	29,5
2	117,o	1oo	66,o	56,4	93,o	79,5	-	-
3	121,o	1oo	61,o	5o,4	98,5	81,4	26,o	21,5
4	89,o	1oo	53,o	59,5	-	-	41,o	46,1
5	93,o	1oo	-	-	81,o	87,1	35,o	37,6
6	96,o	1oo	-	-	69,5	72,4	27,o	28,1

Plasma stehend:

m = 1o8,3 Std., $\sigma = \pm$ 18,7 Std., $\mu = \pm$ 7,6 Std., $3\mu = \pm$ 22,8 Std.
m = 1oo,o %

Ringer stehend:

m = 64,6 Std., $\sigma = \pm$ 1o,7 Std., $\mu = \pm$ 5,4 Std., $3\mu = \pm$ 16,2 Std.
m = 55,6 % , $\sigma = \pm$ 4,2 % , $\mu = \pm$ 2,1 % , $3\mu = \pm$ 6,3 %

Plasma rotierend:

m = 87,8 Std., $\sigma = \pm$ 12,3 Std., $\mu = \pm$ 5,5 Std., $3\mu = \pm$ 16,5 Std.
m = 78,6 % $\sigma = \pm$ 6,3 % , $\mu = \pm$ 2,8 % , $3\mu = \pm$ 8,4 %

Ringer rotierend:

m = 33,7 Std., $\sigma = \pm$ 6,9 Std., $\mu = \pm$ 3,1 Std., $3\mu = \pm$ 9,3 Std.
m = 32,6 % , $\sigma = \pm$ 9,5 % , $\mu = \pm$ 4,3 % , $3\mu = \pm$ 12,9 %

$$m = \frac{\Sigma x_i}{n}$$ Mittelwert

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n-1}}$$ Streuung

$$\mu = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$ mittlerer Fehler des Mittelwertes

Tabelle XI

Leerversuch		Trenimon					
		1,o mg%		o,1 mg%		o,o1 mg%	
$T_{1/2}$		$T_{1/2}$		$T_{1/2}$		$T_{1/2}$	
Std.	%	Std.	%	Std.	%	Std.	%
145,7	1oo	143,8	98,2	91,3	62,7	138,3	95,o

Leerversuch		Endoxan			
		1 ooo mg%		1oo mg%	
$T_{1/2}$		$T_{1/2}$		$T_{1/2}$	
Std.	%	Std.	%	Std.	%
145,7	1oo	166,1	114	163,7	112,5

Tabelle XII

	I	II	III	IV	V	VI	VII
	Hämato-krit(%)	Volumen (ml)	Imp./min	µC/2ml	%	µC/Vol	%
Erythroc	46,6	4,66	592 909	6,3	1oo,o	14,7	95,5
Plasma	53,4	5,34	26 362	o,26	4,2	o,7	4,5
Σ	1oo,o	1o,oo	-----	----	-----	15,5	1oo,o

Tabelle XIII

Zahl der Waschungen	Imp./1/2 ml	µC/2 ml	µC/4,43 ml	%	%(v. 11,86 µC)
1	21 973	o,21o	o,465	1oo,o	3,9o
2	5 156	o,o54	o,12o	25,6	1,o1
3	2 234	o,o22	o,o49	1o,6	o,41
4	1 137	o,o12	o,o27	5,8	o,23
5	3 ooo	o,o3o	o,o67	14,4	o,56
6	1 6o4	o,o16	o,o35	7,5	o,3o
Σ	-----	-----	o,763	----	----

Tabelle XIV

Gesamtaktivität		Aktivität (in % der Ges.-Aktivität) der Fraktionen						
PE[+]	%	I	II	III	IV	V	VI	VII[++]
1,88	1oo	32,4	19,7	3,2	1,9	1,1	25,5	14,9
2,o5	1oo	28,3	13,2	2,9	1,o	1,5	35,1	23,9
o,73	1oo	64,4	8,2	-	-	-	12,3	12,3
o,94	1oo	6o,6	5,3	2,1	2,1	3,2	7,4	16,o
1,2o	1oo	6o,o	7,5	1,7	2,5	3,3	8,3	11,7
o,63	1oo	69,8	-	3,2	1,6	-	12,7	7,9
o,77	1oo	46,8	9,1	5,2	-	-	9,1	28,6
o,35	1oo	45,7	17,1	8,6	8,6	5,7	14,3	2,9
o,76	1oo	42,1	14,5	2,6	1,3	-	13,2	25,o
2,27	1oo	6o,8	4,4	1,8	1,3	-	3,4	21,6
2,58	1oo	69,o	6,6	1,6	7,7	-	8,1	15,6
2,31	1oo	66,3	12,1	-	-	-	6,5	11,7
2,41	1oo	5o,2	1o,8	3,3	2,1	-	5,8	27,4
2,31	1oo	52,8	14,7	2,2	1,3	1,7	7,8	18,2

[+] = Planimeter-Einheiten

[++] Fraktion I = Aktivitätshauptfraktion
Fraktion II = Aktivitätsfraktion im Hämoglobin
Fraktion III = 1. kathodische Nachfraktion
Fraktion IV = 2. kathodische Nachfraktion
Fraktion V = 3. kathodische Nachfraktion
Fraktion VI = Aktivität an der Auftragungsstelle
Fraktion VII = anodisch gewanderte Aktivität

m_I = 53,5 %, $\sigma = \pm$ 4,2 %; m_{II} = 11,o %, $\sigma = \pm$ 4,7 %
m_{III} = 3,3 % $\sigma = \pm$ 1,9 %; m_{IV} = 2,9 %; $\sigma = \pm$ 2,7 %
m_V = 2,8 % $\sigma = \pm$ 1,7 %; m_{VI} = 12,5 % $\sigma = \pm$ 8,2 %
m_{VII} = 17,o % $\sigma = \pm$ 7,6 %.

L i t e r a t u r

Amatuzio, D.S., and R.L. Evans, Isotope curves in red blood cell studies. Nature 171 (1953) 797.

Ashby, W.J., Span of Life of the Red Blood Cell, A Resumé. Blood 3 (1948) 486.

Bale, W.F., C.L. Yuile, L. de la Vergne, L.L. Miller and G.H. Whipple, Hemoglobin labeled by radioactive lysine; erythrocyte life cycle. J. exp. Med. 9o (1949) 315.

Beecher, W.H., Radioactive Tracer Studies of Red Cell Survival in Tumour Bearing Rats. Sdbd. Strahlentherapie 38 (1958) 2o6.

Birkeland, S., A method for quantitative evaluation of red cell turnover in humans. I. Normal values. II. clinical application. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1o (1958) 133.

Birkeland, S., A red cell balance index (B.I.) Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1o (1958) 133.

Bock, H.E., H. Böttner und B. Schlegel, Die Lebensdauer übertragener Erythrocyten bei Nierenkranken. Ein Beitrag zur Pathogenese der nephrogenen Anämie. Z. ges. exp. Med. 118 (1952) 459.

Boiron, M., L. Méeus-Bith, C. Paoletti, M. Tubiana, J. Bousser et J. Bernard, La mesure de la production érythrocytaire chez l'homme à l'aide du chrom radioactif. Rev. Hémat. 3 (1958) 17o.

Cooper, M., F. Stroebel and Ch. A. Owen jr., Radiochromium (Cr^{51}) in hematology. Med. Clin. North America 4o (1956) 1o25.

Dacie, J.V., "The haemolytic anaemias, congenital and acquired." Churchill Ltd., London 1954.

Davis, J.W.L., Red Cell Sequestration in Patients with Burns. Sdbd. Strahlentherapie 45 (1960) 1025.

Desforges, J.W., J.D. Ross and W.C. Moloney, Mechanism of anemia in leukemia and malignant lymphoma. Amer. J. Med. 28 (1960) 69.

Ebaugh, F.G.jr., C.P. Emerson and J.F. Ross, The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. J. Clin. Invest. 32 (1953) 1260.

Ehrenstein, G., The life span of the erythrocytes of normal and of tumour-bearing mice as determined by glycine-2-C^{14}. Acta Physiol. Scand. 44 (1958) 80.

Eppinger, H., und D. Charnas, Was lehren uns quantitative Urobilinbestimmungen im Stuhl. Z. klin. Med. 78 (1913) 387.

Fauvert, R. et P. Boivin, Etude de la cinétique érythrocytaire par le radiochrome 51 et le radiofer 59. Rev. Path. gén. 59 (1959) 475.

Fieschi, A., A. Tizianello e J. Pannacciullio, La captazione spleno-epatica di globuli rossi targati con cromo radioattivo valutata mediante scintillatori direzionali. Minerva med. (Torino) 1958, 1101.

Gehrmann, G., Untersuchungen mit radioaktivem Chrom bei hämolytischen Anämien. Dtsch. med. Wschr. 1960, 1097.

Götz, H., W. Frenger, F. Scheiffarth und G. Berg, "Elektrophorese und Immunologie" in N. Henning, "Klinische Laboratoriumsdiagnostik", Urban u. Schwarzenberg, 1959, 237.

Gray, S.J. and K. Sterling, Tagging of Red Cells and Plasma Proteins with Radioactive Chromium. J. Clin. Invest. 29 (1950) 1604.

Heilmeyer, L., und W. Oetzel, Blutfarbstoffwechselstudien. II. Mitt. Ergebnisse bei Gesunden. Diätversuche. Der Blutfarbstoffwechsel im Hunger. Dtsch. Arch. klin. Med. 171 (1931) 365.

v. Hevesy, G., "Radioactive Indicators: their application in biochemistry, animal Physiology and pathology." New York, 1948.

Hollingworth, J.W., Lifespan of fetal erythrocytes. J. Lab. Clin. Med. 45 (1955) 469.

Hughes-Jones, N. C., and P.L. Mollison, The interpretation of measurements with ^{51}Cr-labelled red cells. Clin. Sci. 15 (1956) 207.

Jandl, J.H., M.S. Greenberg, R.H. Yonemoto and W.B. Castle, Clinical determination of the sites of red cell destruction. Clin. Res. Proc. 3 (1955) 95.

Jandl, J.H., Greenberg, M.S., R.H. Yonemoto and W.B. Castle, Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. Clin. Invest. 35 (1956) 842.

Johnston, G.A.W., Red cell life span in carcinomatosis. Med. J. Aust. 43 (I) (1956) 736.

Keiderling, W., H.A.E. Schmidt und M. Lee, Untersuchungen über die Dynamik des Erythrocytenumsatzes mit Radioeisen (Fe^{59}) und Radiochrom (Cr^{51}). Sdbd. Strahlentherapie 33 (1956) 24.

Korst, D.R., D.V. Clatanoff and R.F. Schilling, External scintillation counting over the liver and spleen after transfusion of radioactive erythrocytes.

Kyle, R., J.M. Kiely and J.M. Stickney, Acquired hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia and the lymphomas. A.M.A. Arch. intern. Med. 104 (1959) 61.

Lambers, K., und G. Kloss, Zur Erythropoese bei Leukämien unter besonderer Berücksichtigung hämolytischer Syndrome. Arztl. Wschr. 1959, 710.

London, I.M., D. Shemin, R. West and D. Rittenberg, Heme synthesis and red blood cell dynamics in normal human and in subjects with polycythemia vera, sicklecell anemia, and pernicious anemia. J. Biol. Chem. 179 (1949) 463.

Miescher, P., H. Berger, A. Gilardi und O. Hegglin, Die Lebensdauer von Cr^{51}-markierten Erythrocyten in verschiedenen Lebensaltern. Sdbd. Strahlentherapie 38 (1958) 236.

Mollison, P.L., and N. Veall, The use of the isotope ^{51}Cr as a label for red cells. Brit. J. Haemat. 1 (1955) 62.

Najean, Y., L. Méeus-Bith et F. Gremy, Aprêciation quantitative de l'érythropoèse à partir de la dètermination de la durée de survie des hématies autotransfusées marquées au chrome radioactif. Rev. Franc. Clin. Biol. 3 (1958) 1o11.

Nathan, G.D., and N.I. Berlin, Studies of the production and life span of erythrocytes in myloid metaplasia. Blood 14 (1959) 668.

Nathan, G.D., and N.I. Berlin, Studies of the Rate of Production and Life Span of Erythrocytes in Acute Leukemia. Blood 14 (1959) 935.

Necheless, T.F., I.M. Weinstein and G.V. Le Roy, Radioactive Sodium Chromate for the Study of Survival of Red Blood Cells. I. The Effect of Radioactive Chromate on Red Cells. J. Lab. Clin. Med. 42 (1953) 358.

Nicolau, C.T., E.R. Popescu und M. Nicoara, Chronische lymphatische Leukämie verbunden mit Dysproteinämie und sekundärer hämolytischer Anämie. Med. interna (Bukarest) 1o (1958) 17o1, zit. nach Kongresszbl. 2o7 147.

Pelnard-Considère, M., A. Sarrazin, J. Canivet et P. Fallot, Étude par le chrome radioactif de la durée de vie des hématies chez les malades atteints de

cirrhose éthylique avec anémie. Semaine Hôp. Ann. Rech. méd. 1958, 551.

Read, R.C., G.W. Wilson and F.H. Gardner, The use of radioactive sodium chromate to evaluate the life span of the red blood cell in health and certain hematologic disorders. Amer. J. med. Sci. 228 (1954) 4o.

Scheitlin, W., und P. Frick, Erythrocytenüberlebenszeit-Bestimmungen mit der Cr^{51}-Methode bei hämolytischen Anämien unter Therapie. Schweiz. med. Wschr. 1959, 1328.

Schlegel, B., und H. Böttner, Untersuchungen zur Lebensdauer transfundierter Erythrocyten bei kranken Menschen. Klin. Wschr. 1951, 525.

Schlosser,L.L., D.R. Korst, D.V. Clatanoff and R.F. Schilling,Radioactivity over spleen and liver following the transfusion of chromium^{51} labelled erythrocytes in hemolytic anemia. J. Clin. Invest. 36 (1957) 147o.

Schmidt, H.A.E., und G. Hoffmann, Die Bedeutung von Ödemen für die Bestimmung des Blutvolumens. Sdbd. Strahlentherapie 45 (196o) 247.

Schmidt, H.A.E., und W. Keiderling, Die Lebenszeit Cr^{51}-markierter Erythrocyten bei ikterischen Krankheitsbildern. Klin. Wschr. 1959, 335.

Schmitt, H., H.A.E. Schmidt, H. Matthes und W. Keiderling, Act. haemat. 23 (196o) 15o.

Strumia, M.M., L. Taylor, A.B. Sample, L.S.Colwell and A. Dugan, Uses and Limitations of Survival Studies of Erythrocytes Tagged with Cr^{51}. Blood 1o (1955) 429.

Sudermann, H.J., F.D. White and L.G. Israels, Elution of Cr^{51} from Labelled Hemoglobin of Human Adult and Cord Blood. Science 126 (1957) 65o.

Sutherland, D.A., M.S. McCall, M.T. Groves and E.E. Muirhead, The survival of human erythrocytes estimated by means of cell tagged with radioactive chromium; A study of the normal state. J. Clin. Med. 43 (1954) 717.

Tizianello, A., and I. Pannacciulli, The effect of splenomegaly on dilution curves of tagged erythrocytes and red blood cell volume. Acta haematol. 22 (1959) 346.

Turnbull, A., A. Hope and D. Verel, The effect of changes in red cell and plasma volumes on the estimation of red cell survival. Clin. Sci. 16 (1957) 389.

Weinstein, I.M., and G.V. Le Roy, Radioactive Sodium Chromate for the Study of Survival of Red Blood Cells. II. The Rate of Hemolysis in Certain Hematologic Disorders. J. Lab. Clin. Med. 42 (1953) 368.

Whitelaw, D.M., K.A. Evelyn, P.F. Solvonek and E. Tang, Studies of erythrocyte survival in acute Leukemia. Canad. med. Assoc. J. 80 (1959) 944.

Wolf, F., und H. Kinzlmeier, Die Verwendung Cr^{51}-markierter Erythrocyten zu Durchblutungsuntersuchungen. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 64 (1958) 539.

Wolf, F. und S. Witte, Zur in vivo-Messung der Erythrozytenlebensdauer mittels der Cr^{51}-Methode bei Gesunden und Kranken. Sdbd. Strahlentherapie 45 (1960) 169.

Wolf, F., S. Witte und G. Kleyensteiber, Der Einfluß cytostatischer Behandlung auf die Erythrocytenlebensdauer. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66 (1960) 1041.

Wolf, F., Radiochrom in der hämatologischen Diagnostik und Forschung. Folia haematol., Neue Folge, 6 (1961) 173.

Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Den Herren Dr. F. W o l f und Dr. G. K l e y e n s t e i b e r danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, Fräulein Dr. H. G ö t z danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Agarelektrophoresen.

Lebenslauf

Am 2. Februar 1936 wurde ich als Sohn des Studienrates Rudolf Krönert und seiner Ehefrau Gertrud geb. Renner in Dippoldiswalde/Sa. geboren.
Hier besuchte ich von 1942 bis 1950 die Grundschule.
Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Oberschule in Altenberg im Erzgebirge, wo ich im Juni 1954 die Reifeprüfung ablegte.
Vom Medizinstudium abgelehnt, arbeitete ich ein Jahr lang als Traktorist auf einer Maschinen-Traktoren-Station (MTS) und begann nach erneuter Ablehnung im September 1955 an der Fakultät für Berufspädagogik und Kulturwissenschaften der Technischen Hochschule Dresden das Studium.
Im Mai 1957 verließ ich die Ostzone und begann im November 1957 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen das Medizinstudium, wo ich im Sommer 1958 das Vorphysikum, im Frühjahr 1960 das Physikum und im Sommer 1963 die ärztliche Prüfung (Staatsexamen) mit den Gesamtnoten "sehr gut" ablegte.
Seit September 1963 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen tätig.

Fotodruck
– W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 [15336] –